FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1983

N° 87

THESE

présentée à
LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON
et soutenue publiquement
le 24 octobre 1983
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

par

CHAZAN Jean-Bernard
né le 11 Novembre 1939
à ROUEN

TRAITEMENT DES DEFICITS IMMUNITAIRES PAR LES HORMONES THYMIQUES

Essai clinique du TP 5 et de la thymuline dans les immuno-déficiences de l'enfant

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1983 N°

THESE

présentée à
LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON
et soutenue publiquement
le 24 octobre 1983
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

par

CHAZAN Jean-Bernard
né le 11 Novembre 1939
à ROUEN

TRAITEMENT DES DEFICITS IMMUNITAIRES PAR LES HORMONES THYMIQUES

Essai clinique du TP 5 et de la thymuline dans les immuno-déficiences de l'enfant

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1983 - N°

TITRE DE LA THESE

TRAITEMENT DES DEFICITS IMMUNITAIRES PAR LES HORMONES THYMIQUES

Essai clinique du TP 5 et de la thymuline dans les immuno-déficiences de l'enfant

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 24 octobre 1983

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

CHAZAN Jean-Bernard

né le 11.11.1939

à ROUEN

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.P. DIDIER, Doyen
M. R. PUTELAT, Assesseur
M. P. ZAHND, Assesseur
M. L. JEANNIN, Assesseur
M. M. DAVID, Assesseur

M. J. BALLIVET, Professeur Honoraire
M. F. BARON, Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT, Professeur Honoraire
M. G. RUCART, Professeur Honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et Organogénèse	J.M. AUTISSIER
Anatomie Pathologique	R. MICHIELS
Biochimie	P. PADIEU
Carcinologie	F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique Chirurgicale	H. VIARD
Clinique Médicale	P. CORTET
Clinique Obstétricale et Gynécologique	J. JAHIER
Clinique Médicale Infantile	M. ALISON
Hépato-Gastro-Entérologie	Cl. KLEPPING
Histologie	P. ZAHND
Immunologie	F. MARTIN
Médecine Légale et du Travail	A. MARIN
Pathologie Chirurgicale	C. FERRY
Pathologie Médicale	R. PUTELAT
Physiologie	J. KLEPPING
Radiologie (Diagnostic)	J.P. MABILLE
Sémiologie Chirurgicale	P. AUPECLE
Sémiologie Médicale	J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anesthésiologie	B. CAILLARD
Biochimie	J. DEDREUX
Carcinologie	J. GUERRIN
Cardiologie	P. LOUIS
Chirurgie Générale	S. BRIET - G. PIGANIOL
Médecine Interne (Gériatrie)	M. GAUDET
Neurochirurgie	A. THIERRY
Parasitologie	P. CAMERLYNCK
Pédiatrie	J.L. NIVELON
Pharmacologie	A. ESCOUSSE
Pneumologie, Phtisiologie	L. JEANNIN

.../...

PROFESSEURS SANS CHAIRE (suite)

Radiologie (Diagnostic)	M. WEILLER
Radiologie (Thérapie)	J.C. HORIOT
Rhumatologie	J. STRAUSS
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie	J.P. DIDIER

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	Melle E. JUSTRABO
Anesthésiologie	M. WILKENING
Bactériologie, Virologie	A. KAZMIERCZAK
Biochimie Médicale	G. MACK
Biophysique	J.L. PELLETIER
Chirurgie Générale	J.P. FAVRE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. DAVID
Dermatologie, Vénéréologie	D. LAMBERT
Endocrinologie, Métabolisme, Nutrition	J.M. BRUN
Gynécologie et Obstétrique	J.P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang	J. BONHOMME
Hépato-Gastro-Entérologie	J. FAIVRE
Maladies Infectieuses	H. PORTIER
Mathématiques, Statistiques, Informatique Médicale	Mme L. DUSSERRE
Médecine Préventive (Option Clinique)	A. GISSELMANN
Néphrologie	G. RIFLE
	J.M. CHALOPIN
Neurologie	R. DUMAS
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive	P. GRAMMONT
O. R. L.	P. ROMANET
Physiologie	M. FANTINO
Psychiatrie	P. TRAPET
Radiologie (Diagnostic)	D. BINNERT
Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale	G. MALKA

AGREGE LIBRE

Ophtalmologie	P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président : Professeur M. ALISON

Membres : Professeur C. GRISCELLI
Professeur P. AUPECLE
Professeur F. MARTIN
Professeur Agrégé J. BONHOMME

A mes parents,

A Suzanne,

A Pierre, Valérie et Anne-Laure

Je remercie vivement :

Monsieur le Professeur M. ALISON

qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,

Monsieur le Professeur P. AUPECLE,

Monsieur le Professeur F. MARTIN,

Monsieur le Professeur J. BONHOMME

qui ont accepté de siéger dans ce jury

Je remercie également

Les Professeurs des Facultés de Médecine de Bobigny et de Dijon qui m'ont montré les gestes utiles et les signes fugaces, au cours de ces années d'apprentissage.

Je remercie tout particulièrement

Monsieur le Professeur CLAUDE GRISCELLI

qui m'a accueilli dans l'équipe soignante de l'Unité d'Immunologie et d'Hématologie en me confiant cette évaluation thérapeutique. Il a dirigé ce travail et m'honore de son amitié. Je le remercie de siéger dans le jury de cette thèse.

Je tiens à remercier

Monsieur BERNARD MAJOIE,
Président Directeur Général des Laboratoires FOURNIER,

pour les facilités qui m'ont été données de poursuivre des études tout en exerçant mon métier de Chercheur dans l'industrie puis de réaliser ce travail de thèse, enfin d'intégrer cet acquis dans les fonctions qui m'ont été confiées à la Direction Recherche et Développement. La responsabilité que nous partageons, de mettre de nouveaux médicaments à la disposition des prescripteurs est déjà un acte médical.

Je remercie

Mes collègues et collaborateurs pour leur soutien amical, et Madame Sylvie VALLOT qui a eu la gentillesse de mettre en forme cette thèse.

Je remercie en particulier :

Le Docteur Anne DURANDY,

Le Docteur Annie LAGRUE,

Le Docteur Alain FISCHER,

Le Docteur Jean-Louis VIRELIZIER

qui ont contribué à cette étude et m'ont aidé de leurs conseils,

les chercheurs et techniciens du Laboratoire de l'Unité INSERM U 12 qui ont réalisé les dosages biologiques, et l'ensemble de l'équipe soignante de l'Unité d'Immunologie et d'Hématologie.

Je remercie

Monsieur le Professeur Jean-François BACH

dont le nom est lié à la découverte du Facteur Thymique Sérique, pour ses conseils, et la participation de son équipe de travail sur la thymuline.

Je remercie les Laboratoires CILAG-CHIMIE

de m'avoir permis de contribuer aux travaux sur le TP 5 et de les rapporter dans cette thèse,

Je remercie de sa collaboration amicale le Docteur F. PETERLONGO.

Je remercie les Laboratoires CHOAY

de m'avoir permis de participer aux travaux sur la THYMULINE et de les présenter ici sous une forme préliminaire.

SOMMAIRE

PAGES

INTRODUCTION..... 1

TRAITEMENTS DES DEFICITS IMMUNITAIRES PAR LES HORMONES THYMIQUES

1- Caractérisation des hormones thymiques - Présentation du TP 5 et de la Thymuline..... 4

2-Typologie des déficits immunitaires rencontrés au cours de cette étude..... 8

3- Sous-populations lymphocytaires T..... 11

4- Essais cliniques des hormones thymiques dans les déficits immunitaires : principaux résultats publiés depuis 1978..... 13

5- Bibliographie thématique..... 15

I ESSAI CLINIQUE DU TP 5 (THYMOPENTIN) DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMAIRES DE L'ENFANT

- Présentation de l'étude - Protocole..... 24

1- Matériel et Méthodes..... 25

2- Résultats..... 35

3- Discussion..... 44

- Conclusion..... 48

- Tableaux..... 50

- Annexes :

1. Résumé des observations..... 74
2. Protocole de l'essai..... 101

S O M M A I R E (suite)

PAGES

II ESSAI CLINIQUE DE LA THYMULINE (FTS) DANS LES DYSGAMMAGLOBULINEMIES ET LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMAIRES DE L'ENFANT

- Présentation de l'étude - Protocole..... 107

1- Matériel et Méthodes..... 108

2- Résultats..... 115

3- Discussion..... 121

- Conclusion..... 125

- Tableaux..... 127

- Annexes :

3. Résumé des observations..... 144
4. Protocole de l'essai..... 162

III ELEMENTS DE COMPARAISON DU TP 5 ET DE LA THYMULINE (FTS) DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS DE L'ENFANT

- Caractères communs à ces deux essais..... 168

1- Résultats..... 168

2- Discussion..... 170

- Tableaux..... 172

- Figures..... 174

CONCLUSIONS 179

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le déficit immunitaire n'est pas une maladie en soi : élevé dans des conditions anexiques en isolateur stérile, l'enfant porteur d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère, associant un déficit complet de l'immunité humorale à une absence totale de réponse cellulaire peut y vivre des mois, sinon des années. Pour cet enfant désarmé cependant, l'agression par un germe opportuniste, viral ou infectieux, aboutira à un tableau infectieux majeur, parfois enrayé par antibiothérapie massive, ou par l'un des rares antiviraux disponibles. A long terme, le seul geste utile est la transplantation de tissu lymphopoiétique, moëlle osseuse d'un parent compatible dans le système HLA, ou foie foetal. Encore les risques sont-ils grands et l'expérience encore faible (90, 91). D'autres immunodéficiences primaires moins graves sont compatibles avec une vie normale dans la petite enfance. Une susceptibilité particulière à certains types d'infections, la survenue répétée d'épisodes infectieux graves, certaines infections quasi pathognomoniques des états de dysimmunitaires comme la pneumonie à Pneumocystis carinii, et enfin l'existence de cas familiaux feront soupçonner le diagnostic (44, 45). L'arsenal thérapeutique, essentiellement préventif, sera pauvre dans les cas où une reconstitution par greffe n'est pas possible. D'autres déficits immunitaires co-existeront avec un syndrome majeur, dont ils ne seront que l'un des aspects, comme le syndrome de Di George et ses malformations cardiaques, ou l'ataxie telangiectasie. Ces déficits primaires sont dans l'ensemble rares ; il faut leur rattacher un ensemble mal connu de déficits acquis dont l'origine est virale, comme le syndrome de Purtilo, dû au virus EBV, et le syndrome d'immuno-déficit acquis (SIDA), attribué à un retrovirus du groupe HTVL (47). Cette "maladie des homosexuels" par son extrême gravité et son caractère épidémique, a parfaitement illustré l'insuffisance de la thérapeutique symptomatique (48 à 50).

A côté de ces pathologies rares et graves, auxquelles nous avons eu accès en travaillant au sein d'une unité spécialisée, il existe un ensemble de déficits mineurs, primitifs ou secondaires, associés ou non à des états infectieux, à des syndromes prolifératifs, à des maladies auto-immunes, ou à des traumatismes tels que les interventions chirurgicales. La prévalence du déficit dissocié en IgA sérique est de 1/700ème dans la population générale ; s'il est parfois responsable d'infections récidivantes de la sphère ORL, il peut également rester parfaitement asymptomatique. Ainsi l'existence de ces déficits immunitaires en pathologie courante est-elle sans doute largement méconnue et il est hors de question, dans le cas général, d'arriver au diagnostic de ces dysimmunités qui requèreraient des examens complexes et coûteux. Il n'est pas impensable de viser à reconstituer, chez un grand nombre de malades et de façon non spécifique, un état d'immunité normal, en agissant sur les mécanismes de régulation des réponses immunitaires. Ce pourrait être là le domaine de la pharmacologie des immunomodulateurs.

La classe des immunomodulateurs commence à apparaître dans les prescriptions médicales en tant que telle. Le dictionnaire VIDAL connait les immunosuppresseurs indiqués dans les transplantations, en cancérologie et en rhumatologie, comme immunostimulants en cancérologie, le Corynebacterium Parvum et le B.C.G., et un petit nombre d'adjuvants en pneumologie et en rhinologie. Deux médicaments récents, l'ISOPRINOSINE des laboratoires DELALANDE, et le BIOSTIM des Laboratoires CASSENNE, se définissent comme des immunostimulants stricto sensu ; le premier s'adresse aux affections virales, le second aux surinfections des

bronchopathies chroniques. D'autres produits arrivent au stade des essais cliniques suscitant autant d'intérêt que de réserves exprimées.

Au cours de l'année 1981-1982, nous avons eu l'occasion de suivre les essais cliniques de deux immunomodulateurs, le TP 5 (THYMOPENTIN) des laboratoires CILAG CHIMIE d'une part, la THYMULINE développée par les laboratoires CHOAY d'autre part. Ces médicaments sont des hormones thymiques de composition définie, leurs propriétés immunopharmacologiques sont connues, et nous avons cherché à préciser leur intérêt thérapeutique dans le traitement étiopathogénique des déficits immunitaires primitifs de l'enfant. En initiant un protocole en ouvert chez un petit nombre d'enfants immunodéficients, dont certains étaient déjà lourdement atteints, nous ne pouvions espérer conclure avec la même certitude que si nous avions eu un effectif plus important et une méthodologie mieux contrôlée. Nous avons privilégié,ainsi qu'il était licite de le faire, la tentative thérapeutique plutôt que l'essai thérapeutique. Cependant, l'accès à des pathologies rares dont chacune reflète les conséquences d'un défaut primitif de l'organe effecteur de l'immunité, la qualité des contrôles biologiques, et l'expérience acquise antérieurement par l'Unité d'Immunologie et d'Hématologie Pédiatrique confortent la validité de nos résultats.

TRAITEMENT DES DEFICITS IMMUNITAIRES

PAR LES HORMONES THYMIQUES

L'apparente uniformité du concept d'hormone thymique, largement développé par les travaux de Jean François BACH, d'Allan GOLDSTEIN, de Nathan TRAININ et de Gideon GOLDSTEIN, cache une diversité de substances actives et de modes d'action. La première preuve expérimentale du rôle endocrinien du thymus a été apportée en 1940 (3), mais c'est dans les années soixante que sera précisée son importance dans la régulation immunitaire (1 à 7), et dans les dix dernières années que le rôle physiologique des hormones thymiques dans la différenciation des cellules T au sein des trois compartiments lymphocytaires que sont la moelle osseuse, le thymus, et le système lymphatique périphérique. La fonction thymique a fait l'objet de plusieurs revues récentes (9 à 18) qui couvrent l'ensemble de la bibliographie disponible sur le sujet, de sorte qu'il nous semble inutile d'en écrire une nouvelle présentation. D'autre part, les serveurs informatiques interrogés par le mot-clef HORMONES THYMIQUES ou ses équivalents anglosaxons, fournissent une liste de références d'environ 500 articles pertinents entre 1977 et 1983.

1- CARACTERISATION DES HORMONES THYMIQUES - PRESENTATION DU TP 5 ET DE LA THYMULINE

Les hormones thymiques, puisqu'il est actuellement admis qu'il en existe plusieurs (17), forment un groupe hétérogène de peptides qui diffèrent par leur masse moléculaire, et ne présentent pas de séquences homologues d'acides aminés. De fait, bien que toutes les préparations, à l'exception du Facteur Thymique Sérique, soient extraites du thymus de veau, les techniques d'extraction sont différentes, et surtout leur purification repose sur la détermination d'une activité biologique choisie arbitrairement. Si toutes apparaissent comme des hormones de différenciation des lymphocytes T, leurs cibles cellulaires et leurs modes d'action ne se recouvrent que partiellement. Les principales hormones thymiques sont rassemblées dans le Tableau I ; parmi celles-ci, certaines sont des mélanges comme la Fraction 5 de la thymosine, d'autres des peptides à chaîne moyenne, quelques unes de petits peptides dont la séquence d'acides aminés est connue. Il n'y a apparemment pas de filiation entre les produits isolés. En définitive, la qualité d'hormone thymique repose sur une activité dans l'un des trois modèles biologiques suivants :

- la capacité à reconstituer une immunité cellulaire chez l'animal thymectomisé

- l'effet sur la maturation d'un précurseur immature en thymocyte mature fonctionnel

- l'augmentation de la fonction lymphocytaire T chez l'homme et la possibilité d'apporter une amélioration sur le plan clinique.

Il est d'ailleurs possible que la fonction thymique requière la synergie de plusieurs facteurs. L'existence d'une population comparable d'hormones thymiques chez l'homme n'a pas été démontrée. A ce jour, seul le Facteur Thymique Sérique a été isolé du sérum humain (31, 32) et son association à l'épithélium thymique a été démontrée par immunofluorescence (28). Du fait de l'involution du thymus à l'âge adulte, le taux de Facteur Thymique Sérique diminue avec l'âge ; il est à des taux très faibles dans le sérum d'enfants atteints d'immunodéficiences primaires affectant la fonction T. Le taux de thymosine-alpha-1, mesuré par radio-immunodosage, varie de la même façon : il est élevé chez le petit enfant et l'enfant porteur de thy-

-mome faible chez le vieillard et dans certaines immunodéficiences primaires. Il semble que dans l'Immunodéficience acquise (SIDA) il y ait une divergence entre un taux élevé d'alpha-1 et un taux faible de Facteur Thymique Sérique (33). On peut penser qu'à terme, on découvrira des déficits purement endocriniens du thymus, dûs à l'absence de l'une de ces hormones.

1-1 LE TP 5 (THYMOPENTIN)

En 1974, G. GOLDSTEIN, recherchant la relation entre la myasthénie et la fonction endocrine du thymus, isole une fraction thymique capable de déprimer la conduction nerveuse in vivo.Celle-ci s'avère capable d'induire l'expression d'alloantigènes de lymphocytes T (13, 16, 20) dans les cellules normales de moelle osseuse. Elle est constituée de deux peptides voisins, de 49 acides aminés chacuns, les thymopoietin I et II. Le TP 5 est le pentapeptide H2N-L-Arg-L-Lys-L-Asp-L-Val-L-Tyr-COOH correspondant aux restes 32-36 de la Thymopoietin II. Ce petit peptide présente l'activité de la thypomoietin II sur la différenciation et la maturation fonctionnelle des prothymocytes, sans l'activité du précurseur sur la conduction neuromusculaire. Il représente probablement un site actif de la Thymopoietine.

Le produit proposé comme médicament sous le nom de TP 5 est préparé par synthèse peptidique en phase solide (23). Sa conformation en solution a été étudiée par des mesures physico-chimiques, et il semble que le groupe guanidino de l'arginine échange une liaison H avec le carboxyl distal de l'aspartate (29, 30). Le produit a une demi-vie très courte de 30 secondes, dans le plasma in vitro, et la cinétique de dégradation in vivo chez l'animal est également très rapide (34).

L'immunopharmacologie du TP 5 illustre bien le caractère "hormone Thymique" que nous avons défini ci-dessus :

- le TP 5 induit l'apparition des marqueurs Thy-1 et TL dans une population de précurseurs médullaires de souris

- le TP 5 provoque l'apparition d'une réponse proliférative à la concanavaline A et à la phytohemagglutinine dans une population de thymocytes immatures

- Le TP 5 réduit les rosettes autologues et les splenocytes liés à l'agglutinine de l'arachide (PNA). Il induit les thymocytes immatures fixant la PNA à exprimer les marqueurs de maturité TdT et TL

- chez la souris nude, il élève le nombre de lymphocytes T matures

- chez l'enfant thymectomisé, in vitro, le TP 5 semble restaurer des sous-populations T normales. De même, l'incubation des lymphocytes d'un enfant atteint de déficit combiné et sévère avec le TP 5 fait augmenter les rosettes E, le nombre de cellules porteuses de l'antigène HTLA, et restaure une activité cytotoxique spontanée ou NK (Natural Killer).

.../...

TABLEAU I

CARACTERISATION DES HORMONES THYMIQUES

PRODUIT	POIDS MOLECULAIRE	PROPRIETES CHIMIQUES	CRITERE BIOCHIMIQUE	ORIGINE	REF.
THYMOSIN fraction 5	1 000 à 15 000	Famille d'environ 30 polypeptides acides thermostables	lymphocytopoièse (ganglion) Induction de rosettes -AZ+	Thymus de veau	(19) (24)
THYMOSIN α_1	3 108	Peptide de 28 AA Séquence connue 0.6 % de la F 5		Fraction 5 ou génie génétique (clonage)	(25)
POLYPEPTIDE β_1 (UBIQUITIN)	8 451	Peptide de 74 AA	Pas d'activité thymique	Fraction 5	(25)
Autres α_5 α_7	3 000			Fraction 5	(24)
β_4	4 982	Peptides de 43 AA		Fraction 5	(26)
β_8		Séquence connue			(27)
β_9	4 717	Voisin de β_4, 41 AA			(27)
FACT.HUMORAL THYMIQUE (THF)	3 200	Peptide de 31 AA Séquence inconnue 0.005 % de la glande	GVH in vitro Synth AMPc Splénocytes|souris thymectomisée	Thymus de veau	(21)
THYMOSTIMULIN (TS ou TP-1)	inférieure à 12 000	Famille de polypeptides		Thymus de veau	(18)
Fraction 6 B Fraction 7 B	5 600	Ubiquitin ?			
THYMOPOIETIN I	7 000	Peptide de 49 AA Séquence connue	Electrophysiologie (dépression de conduct neuro-musc.)	Thymus de veau	(20)
THYMOPOIETIN II	7 000	Peptide de 49 AA Séquence connue	" "	Thymus de veau synthèse	
THYMOPOIETIN III		Peptide Séquence connue	" "	Rate de veau	
TP-5 (Thymopentin)	680	Pentapeptide 32-36 L-Arg-L-Lys-L-Asp-L-Val-L-Tyr		Thymopoietin synthèse	(23)
FACTEUR THYMIQUE SERIQUE (FTS)	900	Nonapeptide Séquence connue Fixe le zinc Peptide différent du FTS porcin	Induction de rosettes AZ^+ Rosettes E "avides"	Sérum de porc Sérum humain Synthèse Plasma humain	(22) (31) (32)

1-2 LA THYMULINE, OU FACTEUR THYMIQUE SERIQUE

La thymuline est sans doute la mieux connue des hormones thymiques et, ainsi que nous l'avons indiqué ci-dessus, la seule à avoir été identifiée chez l'homme.

Le Facteur Thymique Sérique a été isolé du sérum normal de porc par J.F. BACH et ses collaborateurs (22). Purifié sur sa capacité à faire apparaître l'antigène Téta sur les cellules précurseurs de la moelle osseuse, il est déterminé dans le sérum par un test de rosettes : celui-ci consiste à mesurer la petite population de splenocytes d'une souris thymectomisée qui forme spontanément des rosettes en présence d'hématies de mouton ; ces cellules immatures sont modifiées par le FTS et deviennent sensibles au sérum anti-Téta ou à l'Azathioprine. La mesure revient à déterminer la plus petite dilution de l'échantillon qui inhibe la formation de rosettes en présence d'une concentration connue d'Azathioprine.

Chez l'animal, la dépendance thymique du FTS est démontrée par sa disparition après thymectomie et sa réapparition après greffe de thymus. Chez l'enfant normal, le taux de FTS est de 1 à 5 ng/ml. Il diminue avec l'âge, et on ne mesure plus qu'une activité sérique négligeable à l'âge adulte. Il est intéressant de noter que dans le déficit thymique profond représenté par la maladie de Di George, on trouve régulièrement un taux très bas de facteur thymique sérique.

Le Facteur Thymique Sérique porcin est un nonapeptide dont la séquence a été déterminée

$$\text{Glu - Ala - Lys - Ser - Gln - Gly - Gly - Ser - Asn}$$

et a été confirmée depuis par synthèse (35). On sait de plus que son activité ne se manifeste qu'à l'état de métallopeptide, où il se trouve lié au zinc en proportion équimoléculaire (36). Un peptide voisin du Facteur Thymique Sérique, dans lequel l'un des restes glutamiques serait remplacé par un groupe ornithine a été isolé du plasma humain (32) et caractérisé par sa capacité à provoquer des rosette "avides" (lymphocytes liant plus de dix globules rouges de mouton). Un certain nombres d'analogues synthétiques ont été décrits, dont plusieurs présentent une activité biologique comparable à celle du FTS ; ces études devraient permettre de préciser les acides aminés indispensables à l'activité, et de se faire une meilleure idée du "site actif" (37 à 39).

Le produit proposé comme médicament est la Thymuline, c'est à dire le nonapeptide lié au zinc. Il disparaît rapidement après administration parentérale, puisque sa demie vie est de 15 Minutes environ. Toutefois, il pourrait exister des formes circulantes liées à des protéïnes et de durée de vie plus longue (13).

L'immunopharmacologie du FTS a fait l'objet de plusieurs revues (9, 11,13). Etant un produit pur, il est un peu le prototype de l'activité hormone thymique :

.../...

- le FTS induit l'apparition des marqueurs et des fonctions des lymphocytes T ches la souris thymectomisée. Il rétablit la cytotoxicité à médiation cellulaire

- le FTS induit la différenciation des précurseurs pré et post thymiques des lymphocytes T. Ceci a été montré in vitro chez la souris et chez l'homme

- le FTS est un puissant stimulant des cellules T suppressives. Chez l'animal normal, il exerce un effet suppresseur sur la cytotoxicité à médiation cellulaire, inhibe le rejet de greffe, prévient l'autoimmunité chez la souris NZB

- un certain nombre de résultats acquis chez l'homme montrent un effet stimulant sur la fonction T et un bénéfice clinique.

2- TYPOLOGIE DES DEFICITS IMMUNITAIRES RENCONTRES AU COURS DE CETTE ETUDE

Les déficits immunitaires rencontrés en pédiatrie s'articulent autour des quatre composantes du système immunitaire : l'immunité à médiation humorale, gouvernée par les lymphocytes B, l'immunité à médiation cellulaire régie par les lymphocytes T, le système phagocytaire (polymorphonucléaires, macrophages, eosinophiles et système réticulo-endothélial) et le complément. Les pathologies que nous avons rencontrées au cours de cette étude ne mettent en jeu que les deux premiers systèmes ; par ailleurs, les cellules T exercent une fonction régulatrice de l'activité des cellules B et l'anomalie immunologique est fréquemment mixte.

Plusieurs monographies récentes ont été consacrées aux déficits immunitaires (40 à 43), et les élements cliniques et biologiques du diagnostic positif ont fait l'objet de mises au point (44, 45).

La classification actuelle des déficits immunitaires repose à la fois sur le niveau de l'anomalie immunologique, sur le type de transmission génétique, et sur les associations symptomatiques (41). Nous en reproduisons ci-après la grille, dans laquelle s'inscrivent nos malades :

2-1- Anomalies de la cellule souche lymphocytaire

Déficits immunitaires combinés sévères n = 3

2-2- Anomalies ses lymphocytes T (déficits cellulaires)

Syndrome de Di George n = 3

2-3- Anomalies des lymphocytes B (Déficits humoraux)

Déficit dissocié en IgA n = 5

2-4- Anomalies partielles des lymphocytes T et B

2-4-1- Déficit immunitaire avec thrombopénie et eczema (syndrome de Wiskott-Aldrich) n = 1

2-4-2- Déficit immunitaire avec ataxie cerebelleuse et telangiectasie n = 6

2-4-3- Hypogammaglobulinémie ou déficit combiné partiel variable n = 1

.../...

2-5- Déficits immunitaires inclassés

2-5-1- Déficit immunitaire avec nanisme : cartilage hair hypoplasia
n = 1

2-5-2- Histiocytose X
n = 1

2-1 DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE

Le déficit immunitaire combiné sévère est caractérisé par un facteur héréditaire (consanguinité ou cas analogues dans la famille élargie), par l'apparition précoce d'infections récidivantes et graves, par une absence quasi complète d'immunité humorale et cellulaire. L'évolution est toujours fatale à moins d'une reconstitution de l'immunité par greffe de foie foetal ou transplantation medullaire. Le cadre nosologique est relativement large, incluant des tableaux biologiques et des formes évolutives très différents.

Dans le déficit sélectif en précurseurs lymphoïdes T , les lymphocytes sont en nombre normal ou réduit, mais la population T est absente (absence de rosettes E+ et de cellules reconnues par l'anticorps OKT 3) ; il existe en revanche un nombre élevé de lymphocytes B (porteurs d'immunoglobulines de surface). Le taux d'immunoglobulines des 5 classes G, A, M, D et E effondré et l'absence de fonction anticorps montrent que ces lymphocytes B ne sont pas fonctionnels. Les réponses prolifératives aux mitogènes sont absentes,mais une réponse en culture mixte lymphocytaire est parfois conservée. On peut penser que le déficit humoral est lié à un défaut de coopération T/B.

Les cas que nous relatons sont apparentés à cette forme, encore que deux d'entre eux sont des déficits partiels avec conservation de quelques lymphocytes T fonctionnels.

2-2 SYNDROME DE DI GEORGE

Le syndrome de Di George est une neurocristopathie malformative de la face (51), anomalie de développement des 3e et 4e arcs branchiaux, entraînant dans sa forme complète un tableau assez stéréotypé, associant :

- une dysmorphie faciale
- une hypoparathyroïdie, allant jusqu'à l'absence totale de parathyroïdes, entraînant une tétanie néonatale
- des malformations cardiaques à type d'atteintes des gros vaisseaux associées ou non à des défauts septaux
- une absence de thymus et un déficit immunitaire, caractérisé notamment par une absence complète de fonction T

Le syndrome de Di George admet une certaine variabilité, dans son expression clinique plus ou moins complète, mais ce tableau biologique également est sujet à de grandes variations, ainsi que l'ont montré deux études récentes présentant une série de 20 malades (52) et une série de treize (53)). Le nombre de lymphocytes circulants est souvent normal avec des cellules T en nombre abaissé, mais leurs capacités prolifératives sont conservées.

.../...

Le nombre de cellules B est normal ou augmenté, et le dosage pondéral des immunoglobulines donne des résultats normaux ou parfois excès d'IgA ou d'IgM. Le pronostic est plutôt fonction de la gravité de la cardiopathie que du déficit immunitaire, que l'on voit quelquefois se corriger spontanément.

2-3 DEFICIT DISSOCIE EN IgA (41, 54)

Le déficit en IgA est fréquent, touchant un individu sur 700, mais il est souvent méconnu parce qu'asymptomatique. Son association fréquente avec des infections ORL à répétition, à des manifestations autoimmunes, à l'intolérance au gluten, laisse supposer que ce type de déficit immunitaire prédispose à ces affections. Cependant V.A. OXELIUS a montré dans une série récente, qu'un autre déficit associé -en l'occurence le déficit en sous-classe IgG2- corrélait mieux avec la fréquence des infections (55, 56, 58). D'autres associations existent, notamment avec des manifestations allergiques et un excès d'IgE. Le déficit en IgA est en général complet, portant sur les IgA sériques et sur les IgA secrétoires ; il pourrait résulter d'un arrêt de la maturation des lymphocytes B (57, 59, 63) et l'on a montré chez certains malades qu'il pouvait être lié à un trouble de la coopération T-B (64).C'est à ce dernier titre qu'un traitement par les hormones thymiques a pu être envisagé, car le reste du bilan immunologique est d'ordinaire normal.

2-4 ANOMALIES PARTIELLES DES LYMPHOCYTES T et B

2-4-1 Déficit immunitaire avec thrombopénie et eczéma

Le syndrome de Wiskott Aldrich, maladie à transmission récessive liée au sexe, associe une thrombopénie néonatale à l'origine d'hémorragies gravissimes, un eczema fréquemment surinfecté et une dysgammaglobulinémie associant un déficit en IgM avec excès d'IgA et d'IgE. Il existe un déficit cellulaire progressif aboutissant en quelques années à une lymphopénie avec atteinte prédominante de la fonction T.

Le traitement substitutif par gammaglobulines est rendu difficile par la thrombopénie ; la greffe de moelle a enregistré quelques succès.

2-4-2 Déficit immunitaire combiné avec ataxie et telangiectasie

L'ataxie télangiectasie est une maladie héréditaire autosomique récessive associant: - un syndrome neurologique prédominant, à type d'ataxie cérebelleuse, évoluant de façon progressive de l'âge de deux ans à l'âge adulte avec troubles de la marche, mouvements choreo-athétosiques et retard psychomoteur,

- des télangiectasies, notamment oculaires
- un déficit combiné partiel à l'origine d'infections bronchopulmonaires à répétition, aboutissant fréquemment à une dilatation des bronches
- enfin, il existe chez ces malades une susceptibilité particulière aux maladies auto-immunes et aux néoplasies, au point que près de 10 % de ces malades décèdent de cancer. A l'analyse, le caryotype montre un nombre anormalement élevé de cassures chromosomiques.

.../...

Le déficit immunitaire comprend un déficit cellulaire constant, avec lymphopénie et réponse proliférative faible aux mitogènes, et une dysgammaglobulinémie variable. Le déficit complet en IgA est présent chez 50 % des malades, avec des IgM normales ou fréquemment augmentées ; le déficit complet en IgG est rare, mais un déficit sélectif en sous-classes IgG2 et en IgG4 est souvent mis en évidence (60 à 62) (65).

2-4-3 Hypogammaglobulinémie à expression variable

L'hypogammaglobulinémie à expression variable -variable d'un malade à l'autre, et variable dans le temps chez un même malade- est sans doute un cadre qui recouvre des pathologies très différentes, de l'hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né à des agammaglobulinémies manifestement secondaires à des infections virales. Il s'agit d'un défaut de production d'immunoglobulines avec présence de lymphocytes B. Le traitement substitutif par les gammaglobulines trouve ici ses plus larges indications.

2-5 DEFICITS IMMUNITAIRES INCLASSES

2-5-1-Cartilage Hair Hypoplasia (Dysplasie Métaphysaire récessive)(66)

Cette maladie rare associe un nanisme dysharmonieux et des anomalies des phanères (les cheveux sont fins et soyeux) à un déficit immunitaire dont il existe plusieurs types. Dans notre cas, il s'agissait d'un déficit principalement cellulaire, avec lymphopénie et infections broncho-pulmonaires à répétition. (42,67).

2-5-2 Histiocytose X

C'est une leucémie monocytaire, caractérisée par une prolifération maligne d'histiocytes. Dans la forme aigüe disséminée, ou maladie de Letterer et Siwe, l'infiltrat histiocytaire atteint le derme superficiel, les ganglions lymphatiques, la rate et la moelle osseuse. L'évolution, souvent fébrile, est rapide avec atteinte sévère de l'état général, et se fait souvent par poussées. Le déficit immunitaire est inapparent aux dosages de routine, puisque le nombre de lymphocytes circulants, le taux de lymphocytes T et leurs capacités prolifératives sont normaux ; l'anomalie porterait sur la cytotoxicité des lymphocytes vis à vis des fibroblastes, l'existence d'anticorps circulants anti-érythrocytes, et un déficit en récepteurs H-2 des lymphocytes T (88).

3- SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T

Le développement des anticorps monoclonaux dirigés contre les sous-populations lymphocytaires T a fourni un nouvel outil d'analyse des états d'immunodéficience (68). La possibilité de dénombrer les sous-populations T selon des critères fonctionnels a paru éclairer d'un nouveau jour la pathogénie des déficits immunitaires. Ceci se reflète dans de nombreuses publications à caractère purement descriptif, reprenant l'idée d'un équilibre dynamique entre une sous-population de lymphocytes T "inducteur ou effecteur" ("Helper") et une sous-population de lymphocytes T "cytotoxiques et suppresseurs"("suppressor"), et identifiant ces sous-populations à celles qui sont reconnues par les anticorps OKT 4 et OKT 8. Ainsi le rapport des dénombrements $OKT4^+/OKT8^+$ a t-il pu prendre valeur de paramètre clinique prédictif.

Le modèle s'est quelque peu compliqué avec une meilleure connaissance de la nature des structures impliquées dans la reconnaissance des antigènes par

les lymphocytes. Les anticorps monoclonaux de la série OKT reconnaissent des glycoproteines de surface (69) :

- T3 est une glycoproteine de 20000 Daltons , présente sur tous les lymphocytes matures et une minorité de thymocytes
- T4 est une glycoproteine de 62000 Daltons, présente sur la plupart des thymocytes, et à l'état normal sur 60 % environ des lymphocytes T
- T8 est une glycoproteine de 76000 Daltons, présente sur la majorité des thymocytes et sur 30 % des lymphocytes.

Outre son rôle de marqueur des lymphocytes T, la glycoproteine T3 participe au mécanisme de la cytolyse à médiation cellulaire ; celle-ci est d'ailleurs inhibée par l'anticorps anti-T3. Les glycoproteines T4 et T8 participent également au processus de cytolyse. Dans le modèle actuellement admis, la cellule T cytolytique reconnait l'antigène "X" présenté par une cellule porteuse du complexe majeur d'histocompatibilité. Le lymphocyte $T4^+$ reconnait les antigènes de classes II du CMH appartenant à sa partie constante et forme un second site de reconnaissance avec la glycoproteine T3, la partie variable du CMH et l'antigène "X". Le lymphocyte $T8^+$ intervient de la même façon, mais il reconnait les antigènes de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité.

Ainsi les lymphocytes $T4^+$ et $T8^+$ sont également cytolytiques, mais cette propriété est restreinte, c'est à dire qu'elle s'exprime en présence de tel ou tel antigène du complexe majeur d'histocomptatibilité. Une telle situation n'a pas été montrée en ce qui concerne les propriétés "inducteur"(Helper) du lymphocyte $T4^+$ dans l'activation des autres cellules, et les propriétés "suppresseur" (Suppressor) du lymphocyte $T8^+$ dans leur inhibition. Cependant, l'interprétation du rapport des sous-populations $T4^+/T8^+$ reste empirique et sujette à caution. La mise à disposition des anticorps de la série OKT (ORTHO Raritan N.J.) permet une comparaison des résultats enregistrés dans différents laboratoires, encore que la qualité technique de la manipulation soit impossible à apprécier. REINHERZ et SCHLOSSMAN situent le point d'équilibre entre les sous populations effecteur /suppresseur à une valeur $T4^+/T8^+ \leqslant 2$ chez le sujet normal (70). Les mêmes auteurs (71) trouvent un rapport de 4 à 7 chez 5 malades atteints du syndrome de Di George, et un rapport T4/T8 inversé chez 9/17 patients atteints d'hypogammaglobulinémie à expression variable, alors qu'il est normal dans les cas de déficits dissociés en IgA. PHAN DINH-TUY et al.(72) combinent les résultats des dénombrements de sous populations avec des tests fonctionnels, et trouvent fréquemment des discordances entre un rapport normal et une déficience fonctionnelle. PANDOLFI et al(73) étudient 5 agammaglobulinémies liées à l'X, 13 hypogammaglobulinémies à expression variable, et dix déficits dissociés en IgA, et ne trouvent que cinq anomalies notables. Seul GUPTA (74) sur 16 cas d'hypogammaglobulinémie à expression variable et 4 déficits dissociés en IgA trouve 14 fois un rapport $OKT4^+/OKT8^+$ abaissé. Il est intéressant de noter que certaines infections virales, et notamment l'infection à cytomégalovirus peuvent modifier l'équilibre $T4^+/T8^+$ dans le sens d'un excès de $T8^+$ (75,76), de même, le syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA) dont on suppose qu'il est dû à l'infection du lymphocyte T par le virus HTLV, se traduit sur le plan biologique par un déficit sélectif en $T4^+$ (47).

.../...

4- ESSAIS CLINIQUES DES HORMONES THYMIQUES DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES : PRINCIPAUX RESULTATS PUBLIES DEPUIS 1978

Nous avons rassemblé sous forme d'un tableau (Tableau II) les résultats obtenus par différents auteurs dans le traitement de maladies ou d'états d'immunoféficience. Nous avons exclus de principe les traitements des cancers ou des maladies auto-immunes, pour lesquels les critères bio-cliniques de réussite ou d'échec sont différents. Nous avons relevé une dizaine de publications, représentant moins d'une centaine de malades. Un seul essai publié, celui de Stannegard en 1982 (87) comprend un groupe témoin absolu et deux groupes de malades répartis par tirage au sort entre groupe traité et placebo, encore s'agit-il de dysgammaglobulinémies bénignes associées à des eczema. Dans des maladies rares et graves, les autres auteurs ont adopté un protocole en ouvert, qui augmente les chances de réussite, puisque tous les malades sont traités, mais donne aux résultats un caractère anecdotique.

Les résultats sont résumés cas par cas et selon trois critères qualitatifs d'évaluation, la clinique, l'immunité humorale et l'immunité cellulaire. Le critère clinique est déterminant dans des affections dont le pronostic à terme est sombre, et pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique. L'immunité humorale dont l'appréciation repose sur les taux sériques d'immunoglobulines et la fonction anticorps est facilement quantifiable. L'immunité cellulaire enfin, cible privilégiée des hormones thymiques, est fortement tributaire de la technicité du laboratoire biologique.

L'examen du Tableau II montre que les résultats sont très variables. Sur le plan clinique, près d'une moitié des malades sont améliorés par le traitement, cette impression clinique étant plus volontiers corrélée à une augmentation de l'immunité cellulaire chez des sujets porteurs d'un déficit de la fonction T. Très peu de succès sont enregistrés dans la reconstitution de l'immunité humorale.

Il est évident qu'au stade actuel, aucune de ces préparations thymiques n'a acquis le statut de médicament : certaines d'entre elles sont des mélanges de substances dont les activités biologiques sont imparfaitement connues (33), dont les effets sont décalés dans le temps et tributaires du mode d'administration. La démarche que nous avons suivie, et que nous développerons dans le cadre de ce travail, n'échappe pas à cette critique, en dépit du fait que le TP 5 et la thymuline sont des produits chimiquement définis. Nous nous sommes efforcés d'en tirer des enseignements et des hypothèses en vue d'études conçues selon une méthodologie mieux contrôlée.

TABLEAU II

HORMONES THYMIQUES - ESSAIS CLINIQUES

AUTEUR		n	DIAGNOSTIC	DUREE	CLIN	HUM	CELL
AIUTI 83 (78)	TP 5	3	SCID	12 semain.	(-) 3|3		(-) 3|3
		6	Déficit T	12 semain.	(+) 3|6	(-) (1)	(+) 3|6
				6 sem.(2)			
		3	Di George	12 semain.	(+) 3|3		(+) 3|3
		4	Hypogamma Var + Déficit T	12 semain.	(-) 4|4	(-) 4|4	(+) 1|4
							(-) 3|4
		5	Ataxie Telangiectasie	12 semain.	(-) 5|5	(-) 5|5	(-) 5|5
		5	Hyper IgE, Eczéma	12 semain.	(-) 5|5	(-) 5|5	(-) 5|5
THIVOLET 83 (85)	TP 5	8	Sarcoidose	6-12 sem.	(+)	(-)	(+)
BORDIGONI 82 (77)	FTS	2	Ataxie Telangiectasie	2-3 sem.	(+) 1/2	(+) 2|2	(+) 2|2
		1	Hypogamma Variable	6 semaines	(+)	(+)	(+)
DAVIES 82 (80)	TPI	4	SCID	2-15 sem.	(+) 3|4	(+) 1|4	(+) 3|4
					(-) 1|4		(-) 1|4
		3	Déficit T	2-3 sem.	(+) 2|3	(-) 2|2	(+) 1|3
					(-) 1|3		(-) 2|3
		1	Di George	2 semaines	(-)		
STRANNEGARD 82 (87)	TP 5 *	8	Eczéma atop, Hyper IgE	6 semaines		(-) 8|8	(+) 8|8
			Déficit T 8				
* Essai en double aveugle	contre placebo						
FIORILLI 81 (79)	TP 5	1	SCID	8 semaines	(+)	(-)	(+)
BONAGURA 81 (83)	Thymosin V	1	Di George	5 semaines	(+)	(+)	(+)
OSBAND 81 (88)	Extrait de thymus	17	Histiocytose X	15 à 68 jours	(+) 10/17		(+) 10/12
					(-) 7/17		(-) 2/12
BARRETT 80 (84)	Thymosin V	4	Di George	1 à 10 semaines			(+) 4/4
AIUTI 79 (81)	Thymostimulin	8	Déficit T	1 à 12 semaines	(+) 6/8		(+) 8/8
		1	Wiskott Aldrich		(-)		(+)
		2	SCID + CMV	2 semaines	(-) 2/2		
		2	Hypogamma Variable	2 semaines	(+) 1|2	(-) 2|2	(+) 1|2
					(-) 1|2		
HANDZEL 79 (82)	THF	2	Ataxie Telangiectasie	4 semaines	(+) 1|2		(+) 2|2
				5 jours	(-) 1|2		
		3	Mongolisme	2 semaines	(+) 1|3		(+) 3|3
					(-) 2|3		
WARA 78 (86)	Thymosin F 5	4	Candidose cut-muqueuse	6 semaines	(+) 1/4		(+) 4/4
		3	Ataxie telangiectasie	6 sem.1 an	(-) 1/3		(+) 1/3
							(+) 2/3
		3	Wiskott Aldrich	6-30 sem.	(+) 3/3		(+) 3/3
		1	SCID	5 semaines	(-)		(-)
		2	Di George	2 à 3 sem			(+) 2/2
		3	Hypoplasie thymus	6 à 33 sem	(+) 1/2	(+) 1/2	(+) 2/2
		1	Hypogamma acquise	18 semain.	(+)	(-)	(+)
		1	Cartilage Hair Hypoplasia	5 semain.	(-)		(-)

BIBLIOGRAPHIE THEMATIQUE

BIBLIOGRAPHIE THEMATIQUE

FONCTION DU THYMUS ET DES HORMONES THYMIQUES

1- C. GREGOIRE: Recherches sur la symbiose lymphoépithéliale au niveau du thymus de mammifère, Archs Biol. Liège, 1935, 46, 717

2- J. COMSA : Conséquences de la thymectomie totale chez le cobaye mâle, C.R. Soc. Biol. Paris, 1938, 127, 903

3- C. BOMSKOV etL. SLADOVIC : Der Thymus als innersekretorisches Organ, Dtsch Med. Wochenschrift 1940, 66, 589

4- J.F.A.P. MILLER : Immunological function of the thymus, Lancet, 1961, 2, 748

5- J.F.A.P. MILLER : Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse, Proc. R.Soc.Lond.(Biol.) 1962, 156, 415

6- R.A. GOOD, A.P. DALMASSO, C. MARTINEZ et al. : the role of thymus in development of immunological capacity in rabbitts and mice, J.Exp;Med. 1962, 116, 773

7- D. OSOBA, et J.F.A.P. MILLER : Evidence for a humoral thymus factor responsible for the maturation of immunological faculty, Nature, 1963, 199, 653

8- J. COMSA : Action of the purified thymic hormone in thymectomized guinea-pigs Am.J.Med.Sci., 1965, 745, 79

9- J.F. BACH et C. CARNAUD : Thymic Factors, Progr. Allergy, 1976, 21 KARGER Ed Basel 1976, pp 342-408, Rev, 231 ref.

10- T.A. WALDMANN & S. BRODER, T-Cell Disorders in PRIMARY Immunodeficiency Diseases Springer Seminar in Immunopathology, 1978, 1, 239-64

11- J.F. BACH, Thymic Hormones, J. Immunopharmacology, 1979, 1, 277-310

12- P.H. NAYLOR & A.L. GOLDSTEIN, Thymosin cyclic nucleotides and T.cell differenciation, Life Science, 1979, 25, 301-310 Rev 55 ref.

13- J.F. BACH, M. BACH, J. CHARREIRE, M. DARDENNE et J.M. PLEAU, The mode of Action of Thymic Hormones, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1979, 332, 23-32, Rev, 40 ref.

14- J. COMSA, Thymus Hormones, Facts and problems, Med. Welt, 1980, 11, 31 (15) 533-536 Rev, 39 ref.

15- J.F. BACH, M. DARDENNE, P. LESAVRE, P. LEFRANCIER et J. CHOAY, The Clinical Use of Thymic Factors in immunodeficiency diseases, in Primary Immunodeficiencies INSERM Symposium N° 16, M. SELIGMANN et W.H. HITZIG Ed, ELSEVIER 1980, NORTH HOLLAND, p 455-463, Rev, 21 ref.

16- D.W. WARA, Thymic Hormones and the Immune System, Adv. Pediatr. 1981, 28, 229-270, Rev, 127 ref.

17- J.F. BACH : M. DARDENNE, Les Hormones Thymiques, Perspectives Diagnostiques et Thérapeutiques, Revue de Médecine, 1982, N° 30-31, 1621-1625, Rev, 20 Ref.

18- N. TRAININ, M. PECHT, Thymic Hormones : Inducers and regulators of the T-Cell system, Immunology To-Day, 1983, 4, N°1,-16-21 Rev 50 Ref.

HORMONES THYMIQUES - CARACTERISATION ET PROPRIETES-TP 5-THYMULINE :

19- A.L. GOLDSTEIN, GUHA A., M.M. ZATZ : Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1972, 69, 1800

20- G. GOLDSTEIN : Isolation of bovin thymin, a polypeptide of the thymus, Nature 1974, 247, 11

21- A.I. KOOK, Y. YAKIR, N. TRAININ : Isolation and partial chemical characterization of THF, a thymus hormone involved in immune maturation of lymphoid cells, Cell Immunol. 1975, 19, 151

22- J.F. BACH et M. DARDENNE : Immunology, 1973, 25, 353-366
Demonstration and characterization of a circulating thymic hormone

23- G. GOLSTEIN, M.P. SCHEID, D.H. BOYSE, D.H. SCHLESTINGER et J.J. Van WAUVE : A synthetic pentapeptide with biological activity characteristic of the thymic hormone thymopoietin, Science, 1979, 204, 1309-1310

24- T.L.K. LOW, G.B. THURMAN, C. CHINCARINI, J. EMcLURE, G.D. MARSHALL, SHU KUANG HU et A.L. GOLDSTEIN : Current status of thymosin research : Existence of a family of thymic factors that control T-Cell maturation, Ann. N.Y. Académy of Sciences 1979, 332, 33-48, Rev (90 Ref.)

25- T.L.K. LOW, G.B. THURMAN, M.Mc LURE, J.L. ROSSIO, P.H. NAYLOR & A.L. GOLDSTEIN : The Chemistry and biology of Thymosin-I Isolation, Characterization and biologic activity of Thymosin &-1 and polypeptide β 1 , from calf thymus, J. Biol. Chm., 1979, 254, N° 3 981-6

26- T.L.K. LOW, SHU KUANG HU & A.L. GOLDSTEIN : Complete aminoacid sequence of bovine thymosin β 4 : a thymic hormone that induces terminal deoxynucleotidyl-transferase activity in thymocyte population, Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A. 1981, 78 N° 2, 1162-1166

27- E. HANNAPPEL, S. DAVOUST & B.L. HORECKER : Thymosins β-8 and β-9 : two new peptides isolated from calf thymus homologous to thymosin β-4, Proc.Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1982, 79, 1708-1711

28 - B. JAMBON, P. MONTAGNE, M.C. BENE, M.P. BRAYER, G. FAURE et J. DUTEILHE : Immunohistologic localization of "Facteur Thymique Sérique" (FTS) in human thymic epithelium, J. of immunology, 1982, 127 N° 5, 2055

29 - N. RAMA KRISHNA, DEE HUA HUANG, D.M. CHIN & G. GOLDSTEIN : Solution conformation of Thymopoietin pentapeptide 32-36 : a proton nuclear Magnetic Resonance Study Biochemistry, 1980, 5557-5563

30- J.B. VAUGHN Jr, R.L. STEPHENS, R.E. LENKINSKY, N. RAMA KRISHNA, G.A. HEAVNER & G. GOLSTEIN : Proton NMR Investigation of Ln + 3 complexes of Thymopoietin 32-36, Biochimica & Biophysica Acta, 1981, 671, 50-60

31- J.F. BACH, M. DARDENNE, J.M. PLEAU & M.A. BACH : Isolation, Biochemical characterization and biological activity of a circulating thymic hormone in the mouse and in the human, Ann.N.Y. Acad. Sci., 1975, 249, 186.

32- J. LACOVARA & V. UTERMOHLEN, Isolation and assay of a Human Plasma Factor affecting human thymus-derived lymphocytes, Clin. Immunology and Immunopathology, 1983, 27, 428-432.

33- Which Thymic Hormone ? Editorial, Lancet 1983 (June 11) p.1309.

34- J.P. TISCHIO, J.E. PATRICK, H.S. WEINTRAUB, M. CHASIN, G. GOLDSTEIN, Short in vitro life of thymopoietin 32-36 pentapeptide in human plasma, Int.J.Pept. Protein Res., 1979, 14 (5), 479.

35- J.F. BACH, M. DARDENNE, J.M. PLEAU & J. ROSA : Nature, 1977, 266, 5597

36- DARDENNE, J.M. PLEAU, B. NABARRA, P. LEFRANCIER, M. DERRIEN, J. CHOAY & J.F. BACH : Contribution of Zinc an other metals to the biological activity of the Serum Thymic Factor, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1982, 79, 5370-73

37- D. BLANOT, J. MARTINEZ, A. SASAKI, G. AUDER, E. BRICAS, M. DARDENNE & J.F. BACH : Synthetic analogs of serum thymic factor, and their biological activities, Pept. Struct. Biol. Funct., Proc. Am. Pept. Symposium 6th, 1979, pp 551-554

38- D. BLANOT, J. MARTINEZ, G. AUGER & E. BRICAS : Synthesis of analogs of the serum thymic nonapeptide "Facteur Thymique Sérique" (FTS) Int. J. Peptide Res. 1979, 14, 41-56

39- A. IMAIZUMI, J. GYOTOKU, S. TERADA & E. KIMOTO : Structural requirements for the biological activity of serum thymic factor, FEBS Letters, 1981 128 N° 1, 108

DEFICITS IMMUNITAIRES :

40- O.M.S. Les Déficits Immunitaires, Série de Rapports Techniques N° 630, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1978

41- C. GRISCELLI,: Les déficits immunitaires, in IMMUNOLOGIE, J.F. BACH, Flammarion Medecine Sciences 2e Ed. 1979, pp 826-852

42- A.J. AMMANN & H.H. FUDENBERG : Immunodeficiency diseases, in Basic & Clinical Immunology H.H. FUDENBERG, D.P. STITES, J.L. ALDWELL & J.V. WELLS : Lange Medical Publications, 3e Ed. Los Altos, 1980, pp 409-441

43- F.S. ROSEN & E. MERLER : Genetic Defects in Gammaglobulin synthesis, in the Metabolic Basis of Inherited diseases, Mc Graw Hill, 3e Ed., 1972 pp 1643-1654

44- H.J. MEUWISSEN : Evaluating patients with suspected immunodeficiency guidelines for clinical and laboratory diagnostic, Postgraduate Medicine, 1979, 66 N°5, 116

45- E. LEGALL, J. COASGUEN, N. GENETET, R. FAUCHET, C. JEZEQUEL : Méthode d'approche des déficits immunitaires lymphocytaires primitifs, Ouest Médical, 1981, 34, N°18, 1209-1212.

46- D.T. PURTILO and K. SAKAMOTO, Epstein Barr virus and human disease : immune responses determine the clinical and pathological expression, Human Pathology, 1981, 12 (N°18), 677.

47- J. LEIBOWITCH, Le Syndrome d'Immunodéficit Acquis (SIDA), Problèmes diagnostiques, thérapeutiques et étiopathogéniques, Concours Médical, 1983, 105, (N° 30-31), 3257

48- M.S. GOTTLIEB, R. SCHROFF, H.M. SCHANKER, J.D. WEISMAN, PENG THIM PAW, R.A. WOLF & A. SAXON, Pneumocystis carinii, pneumonia and mucosal candidiasis in previously homosexual men - Evidence for a new acquired immunodeficiency, New England J.Med., 1981, 305, (24), 1425.

49- H.MASUR et al., An Outbreak of Community-Acquired Pneumocystis carinii Pneumonia : initial manifestation of cellular immune dysfunction, New England J. Med., 1981, 305, (24) 1431

50- F.P. SIEGAL et al., Severe Acquired Immunodeficiency in Male Homosexuals Manifested by Chronic Perianal Ulcerative Herpes Simplex Lesions, New England J. Med., 1981, 305 (24), 1439

51- G. COULY : Les neurocristopathies malformatives de la face, Conférence Hôpital Necker 1982

52- A. LAGRUE, Syndrome de Di George. Arch. franç. de pédiatrie, à paraitre.

53- D.J. BARRETT, A.J. AMMANN, D.W. WARA, M.J. COWAN, T.E. FISHER & E.R. STIEHM : Clinical andimmunologic spectrum of the Di George Syndrome, J. CLIN. Lab. Immunol., 1981, 6, 1-6

54- T.B. TOMASI : Human Immunoglobulin A, New Engl. J. Med. 1968, 279, 1327-1330

55- V.A. OXELIUS : Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4, Clin. Exp. Immunol. 1974, 17, 19-27

56- V.A. OXELIUS : Quantitative and qualitative investigations of serum IgG subclasses in immunodeficiency diseases, Clin. Exp. Immunol. 1979, 36, 112-116

57- D. LEVITT & M.D. COOPER : Immunoregulatory defects in a family with selective IgA deficiency, J. of Paediatrics, 1981, 98, N° 1, 52-58

58- V.A. OXELIUS, A.B. LAURELL, B. LINDQUIST, H. GOLEBIOWSKA, U. AXELSSON, J. BJORKANDER & L.A. HANSON,: IgG subclasses in selective IgA deficiency, New England J. Med., 1981, 304 N°24, 1476-77

59 - M.E. CONLEY & M.D. COOPER : Immature IgA B-Cells in IgA deficient patients New England J. Med., 1981, 305 N° 9, 495-97

60 - L. RIVAT PERAN, D. BURIOT, J.P. SALIER, C. RIVAT, S.M. DUMITRESCO et C. GRISCELLI : Immunoglobulins in ataxia telangiectasia : evidence for IgGA and IgA2 subclass deficiencies, Clin. Immunol. Immunopathol., 1981, 20, 99-110

61 - V.A. OXELIUS, A.I. BERKEL & L.A. HANSON : IgG2 deficiency in ataxiatelangiectasia, New Englan J. Med., 1982, 306 N° 9, 515-517

62 - W.J. YOUNT : IgG2 deficiency and Ataxia telangiectasia, New England, J. Med., 1982, 306, N° 9, 541-543

63 - A.H. FILIPOVICH & J.H. JERSEY : B-Lymphocyte function in immunodeficiency disease, Immunology To-Day, 1983, 4, N° 2, 50-55

64 - T.A. WALDMANN & S. BRODER : T Cell disorders in primary Immunodeficiency diseases, Springer Seminars in Immunopathol., 1978, 1, 239-264

65 - T.A. WALDMANN, S. BRODER, C.K. GOLDMAN, K. FROST, S.J. KORSMEYER & M.A.MEDICI Disorders of B cells and Helper T-cells in the pathogenesis of the Immunoglobulin deficiency of patients with ataxia-telangiectasia, J. Clin.Invest., 1983, 71, 282-295

66 - P. MAROTEAUX, Chondroplasie métaphysaire récessive autosomique, in Maladies Osseuses de l'Enfant, Flammarion Medecine Sciences, 1979, p 81

67 - J.E. TROJAK, Immunologic Studies of Cartilage Hair Hypoplasia in the Amish John Hopkins Med. J., 1981, 148 (N°4) 157-164.

SOUS POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T

68 - E.L. REINHERZ & S.F. SCHLOSSMAN, The differentiation and function of human T lymphocytes, Cell 1980, 19, 821-828

69 - E.L. REINHERZ, S.C. MEUER & S.F. SCHLOSSMAN, The delineation of antigen receptors on human T lymphocytes, Immunology To Day, 1983, 4, (N°1), 5-8

70 - E.L. REINHERZ, S.F. SCHLOSSMAN & F.S. ROSEN, Human immunodeficiency states resulting from disorders of T-cell maturation and regulation, in Primary Immunodeficiencies, M. Seligmann & W.H. Hitzig Editors, INSERM Symposium N° 16, ELSEVIER/NORTH HOLLAND 1980, p 9.

71 - E.L. REINHERZ, M.D. COOPER, S.F. SCHLOSSMAN & F. ROSEN : Abnormalities of T-cell maturation and regulation in human beings with immunodeficiency disorders, J. Clin. Invest., 1981, 68, 699-705

72 - F. PHAN DINH-TUY, A. DURANDY, C. GRISCELLI & M.A. BACH : T-cell subset analysis by monoclonal antibodies in primary immunodeficiencies, Scand. J. Immunol. 1981, 14, 193-200.

73 - F. PANDOLFI, I.QUINTI, A. FRIELINGSDORF, G. GOLDSTEIN, L. BUSINCO & F. AIUTI : Abnormalities of regulatory T-Cell subpopulations in patients with primary Immunoglobulin deficiencies, Clin. Immunol. Immunopathol. 1982, 22, 323-330

74 - S. GUPTA : T-Cell subpopulations defined with monoclonal antibodies in patients with primary immunodeficiency, Immunology Letters, 1982, 4, 129-133

75 - R.H. RUBIN, W.P. CARNEY, R.T. SCHOOLEY, R.B. COLVIN, R.C. BURTON, R.A.HOFFMAN, W.P. HANSEN, D.B. COSIMI, P.S. RUSSELL & M.S. HIRSEH, The effect of infection on T lymphocyte subpopulations, Int. J. Immunopharmacology, 1981

76 - W.P. CARNEY, R.H. RUBIN, R.A. HOFFMAN, W.P. HANSEN, K. HEALEY,& M.S. HISCH Analysis of T lymphocyte subsets in cytomegalovirus mononucleosis, J. of Immunology, 1981, 126, 2114

TRAITEMENTS DES DEFICITS IMMUNITAIRES - HORMONES THYMIQUES

77 - P. BORDIGONI, G. FAURE, M.C. BENE, M. DARDENNE, J.F. BACH, J. DUHEILLE et D. OLIVE : Improvement of cellular immunity and IgA production in immunodeficient children after treatment with synthetic Serum Thymic Factor (FTS), The Lancet, 1982, Vol.II.

78 - F. AIUTI, L. BUSINCO, M. FIORILLI, E. GALLI, I. QUINTI, P. ROSSI, R. SEMINARA et G. GOLSTEIN : Thymopoietin pentapeptide treatment of primary immunodéficiencies, The Lancet, 1983, Mar 12, 551

79 - M. FIORILLI, M.C. SIRIANNI, F. PANDOLFI, I.QUINTI, U. TOSTI, F. AIUTI & G. GOLDSTEIN : Improvement of natural killer activité and of T-Cells after thymopoietin pentapeptide therapy in a patient with severe combined immunodeficiency, Clin. Exp. Immunol. 1981, 45, 344-351

80 - E.G. DAVIES & R.J. LEVINSKY : Treatment of cell-mediated Immunodeficiency with Calf Thymus Hormone (T.P.I.), Pediatr. Res. 1982, 16, 573-578

81 - F. AIUTI, P. AMMIRATI, M. FIORILLI, R. D'AMELIO, F. FRANCHI, M. CALVANI & I. BUSINCO : Immunologic and clinical investigation on a bovine thymic extract. Therapeutic Applications in primary immunodéficiencies, Pediatr. Res 1979, 13, 797-802

82 - Z.T. HANDZEL, Z. DOLFIN, S. LEVIN, Y. ALTMAN, T. HAHN, N. TRAININ & N. GADOT : Effect ot Thymic Humoral Factor on cellular Immune Functions of Normal children and of pediatric patients with ataxia telangiectasia and Down's syndrom, Pediatr. Res. 1979, 13, 803-806

83 - V.R. BONAGURA & J. PITT : Hypoparathyroidism with T-Cell deficiency and Hypogammaglobulinemia : response to Thymosin therapy. Clin. Immunol. Immunopath., 1981, 18,375-386

84 - D.J. BARRETT, D.W. WARA, A.J. AMMANN & M.J. COWAN : Thymosin therapy in the Di George Syndrome, J. of Pediatrics, 1980, 97, 66-71

85 - J. THIVOLET, M. FAURE, J.F. NICOLAS, G. MAUDUIT & A. CLAUDY : Therapeutic use of TP 5 (Thymopoietin 32-36) in Sarcoidosis of the skin, Clin. Immunopath., 1983, 26, 350-360

86 - D.W. WARA & J. AMMANN : Thymosin treatment of children with Immunodeficiency diseases, Transplantation Proceedings, 1978, Vol X n° 1, 203-209

87 - O.STRANNEGARD, I.L. STRANNEGARD, K. KANG, K.D. COOPER & J.M. HANIFIN : FcIgG Receptor-bearing lymphocytes and monoclonal antibody defined T-Cell subset in atopic dermatitis : effect of treatment with thymopoietin pentapeptide (TP 5), Int. Archs Allergy Appl. Immun., 1982, 69, 238-244

88 - M.E. OSBAND, J.M. LIPTON, P. LAVIN, R. LEVEY, G. VAWTER, J.S. GREENBERGER, R.P.M. CAFFREY & R. PARKMAN, Histiocytosis X, demonstration of abnormal immunity, T-cell histamine H 2 receptor deficiency and successful treatment with thymic extract, New Engl. J. Med., 1981, 304 (3), 146

89 - F. AIUTI, M.C. SIRIANNI, R. PAGANELLI, A. STELLA, G. TURBESSA & M. FIORILLI, A placebo controlled trial of thymic hormone treatment of recurrent herpes simplex labialis infection in immunodeficient hosts, Int. J. Clin. Pharmacol. 1983, 21 (2), 81-86

90 - M.M. BORTIN, R. P. GALE, A.A. RIMM, Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia, J. Amer. Med. Assoc. 1981, 245, 1132-1139.

91 - R. STORB et al. Graft versus Host Disease and Survival in Patients with Aplastic Anemia treated by Marrow Grafts from HLA-Identical Siblings, New Engl. J. Medicine, 1983 308, 302-307

.I.

ESSAI CLINIQUE DU TP5 (THYMOPENTIN) DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMAIRES DE L'ENFANT

ESSAI CLINIQUE DU TP 5 DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMAIRES DE L'ENFANT

-

PRESENTATION DE L'ETUDE - PROTOCOLE

Les enfants hospitalisés dans l'Unité d'Immunologie et d'Hématologie Pédiatrique de l'Hôpital Necker sont pour la plupart des enfants à risque. La décision d'essayer un nouveau médicament, porteur d'espoirs et d'incertitudes, n'est prise qu'en fonction d'un rapport bénéfice-risque favorable. Ceci implique qu'un certain nombre de conditions soient réunies : s'agissant d'immunodéficiences primaires, le diagnostic sera établi, et un bilan immunologique complet aura été réalisé ; le protocole n'exclura aucun traitement symptomatique ou antiinfectieux y compris le cas échéant les produits sanguins qui seront jugés nécessaires.

Le TP 5, pentapeptide dont l'activité est comparable à celle de la thymopoietine, induit la différenciation et la maturation fonctionnelle des prothymocytes ; c'est donc d'un point de vue pharmacologique un immunomodulateur, entrant dans le cadre d'une thérapeutique à visée pathogénique et étiologique. Les buts de l'étude, définis dans le protocole (voir Annexe 2), étaient les suivants :

1) déterminer la valeur thérapeutique du TP 5 dans les maladies caractérisées par un déficit immunitaire.

2) apprécier la tolérance du TP 5, en étudiant la survenue d'éventuels effets secondaires.

3) rechercher si le TP 5 entraîne, dans certaines situations pathologiques définies, des modifications biologiques concernant l'immunité cellulaire et/ou humorale.

Les treize malades recrutés pour cette étude représentent 9 états d'immunodéficience différents selon la classification de l'OMS. Ils ont été traités par le TP 5 par voie sous-cutanée selon une posologie qui sera précisée au chapitre suivant, pendant plusieurs mois. Le protocole a été ouvert à des malades situés à la limite des critères d'inclusion du protocole, dans l'espoir de les faire bénéficier du TP 5 à une période critique de l'évolution de leur maladie.

.../...

1. MATERIEL ET METHODES

1.1 Malades

L'étude porte sur treize malades (dix garçons et trois filles, âgés de un mois à quinze ans) atteints de déficits immunitaires, qui ont été hospitalisés dans l'Unité d'Immunologie et d'Hématologie de l'Hôpital des Enfants Malades entre le 1er janvier 1981 et le 1er septembre 1982.

Le tableau I présente pour chaque enfant le diagnostic, la période et la durée du traitement, la dose administrée, la tolérance et l'apparition éventuelle d'infections durant le traitement à titre de critère de l'efficacité clinique. Les observations de ces malades, décrites en annexe, sont résumées ci-après.

1.1.1 Présentation des dossiers

- Dossier n° 1 : ROL. A., 1 an et demi, déficit combiné sévère.

ROL. A. est un garçon porteur d'un déficit associant un défaut de l'immunité cellulaire, avec des réactions cutanées d'HSR négatives, un déficit quantitatif en lymphocytes T et des réponses prolifératives effondrées, à un déficit de l'immunité humorale, avec hypo IgA, hyper IgE et une absence complète de fonction anticorps. A ce déficit, s'ajoutent une dermite atopique eczématiforme, apparue dès l'âge de 4 mois, et un passé d'infections bronchopulmonaires et ORL à répétition. On suspecte une origine virale à ce déficit. Dans la période précédant immédiatement le traitement, on observe une stagnation pondérale, des troubles digestifs, la persistance de l'eczéma et des otites bilatérales. Il est traité par corticothérapie pour une anémie sévère et les corticoïdes seront maintenus à dose dégressive tout au long du traitement par le TP 5 ; il reçoit également un traitement substitutif par les gammaglobulines.

Le traitement par le TP 5 est administré dans une période de relative stabilité ; la tolérance est bonne, mais au cours du second mois de traitement se développe une pneumopathie alvéolaire à Pneumocystis carinii, qui provoque une détresse respiratoire. Le TP 5 est maintenu vingt semaines ; il est clair qu'il n'a aucun effet sur l'état clinique de l'enfant. Un état de dénutrition sévère est corrigé par réalimentation par voie parentérale et décontamination digestive. Il n'y a pas de correction du déficit immunitaire biologique.

- Dossier n° 2 : AIT. A., 22 mois, histiocytose X

AIT.A. est un garçon atteint d'une histiocytose X dont les premiers signes sont apparus à l'âge de six mois, comprenant une hépatosplénomégalie, une polyadénopathie et une pancytopénie. Cette maladie est associée à une bécégite localisée pour laquelle il reçoit un traitement antituberculeux. Lors d'une première hospitalisation, la maladie est contrôlée par une corticothérapie à forte dose et une chimiothérapie par le VELBE.

.../...

Une hypogammaglobulinémie apparue secondairement est traitée par des injections de gammaglobulines. Les poussées successives provoquent l'apparition d'adénopathies cervicales, d'une splénomégalie, de lésions cutanées et osseuses et enfin une atteinte pulmonaire.

Le traitement débute au cours d'une phase de décompensation de la maladie, alors qu'une leucopénie avait entraîné l'arrêt du VELBE. La première quinzaine du traitement est marquée par une amélioration sensible de l'état clinique, notamment sur le plan cutané et sur celui de l'hépatosplénomégalie qui regresse. On n'observe pas d'effet secondaire ni d'intolérance, cependant une rechute se produit bientôt et on ne voit pas d'évolution au cours des deux mois de traitement qui suivent.
Une splénectomie corrige partiellement la leucopénie et la thrombopénie. Ainsi, la tentative de traitement de cette forme grave d'histiocytose X par le TP 5 est-elle un échec, malgré une amélioration transitoire de l'état de ce malade, dont l'attribution ne peut être faite au traitement avec certitude.

- Dossier n° 3 : BOU. I., 7 mois, déficit combiné sévère avec infection à cytomégalovirus

L'enfant BOU.I. est une petite fille ayant contracté une infection très grave à cytomégalovirus dans la période périnatale avec comme conséquence un retard psychomoteur important et une cécité : elle est porteuse d'un déficit combiné et grave héréditaire.

Celui-ci comporte un déficit de l'immunité cellulaire, portant sur le nombre de lymphocytes T et sur les réponses prolifératives, ainsi que de l'immunité humorale avec des taux sériques d'immunoglobulines abaissés et une absence de fonction anticorps.L'enfant décontaminée et mise en isolateur stérile, on note une amélioration clinique rapide et une certaine correction du déficit immunitaire; la présence de cytomégalovirus dans le sang et les urines a été confirmée.

Le traitement par le TP5 est poursuivi pendant quatre mois en même temps que des injections de gammaglobulines et du BACTRIM. Il n'a pas d'effet sur les infections broncho-pulmonaires qui persistent. Une hyperlymphocytose se développe au cours du traitement avec, cependant, une absence complète de lymphocytes OKT 4^+. Le traitement est interrompu et l'enfant rendue à sa famille devant l'aggravation du syndrome neurologique. L'évolution ultérieure est défavorable bien qu'on assiste à une normalisation des sous-populations lymphocytaires. L'enfant est décédée à l'âge de 19 mois.

.../...

- Dossier n° 4 : MEN. L., 15 ans, syndrome de Wiskott Aldrich

MEN.L. est un garçon présentant un syndrome de Wiskott Aldrich familial avec eczéma, thrombopénie et déficit immunitaire. Il est porteur d'une importante dilatation aortique et de séquelles d'une paraplégie d'origine vasculaire. Enfin, la survenue d'infections ORL et bronchiques à répétition a entraîné une dilatation des bronches.

L'indication du TP 5 est portée au décours d'une septicémie à staphylocoque, avec ostéomyélite de l'extrémité supérieure de l'humérus, et dans l'attente d'une transplantation médullaire qui est effectivement réalisée après la fin du traitement . Le traitement par le TP 5 débute après que l'infection ait été jugulée par antibiothérapie et mise à plat chirurgicale du foyer osseux. On peut dire que les quatre mois au cours desquels le traitement est maintenu correspondent sinon à une amélioration, du moins à une stabilisation de l'état clinique. Le traitement est associé toutefois à une antibiothérapie lourde et à un traitement substitutif par les gammablobulines. L'évolution est compliquée par des hémorragies en rapport avec la thrombopénie. Le traitement n'a pas d'influence sur l'évolution des paramètres biologiques.

- Dossier n° 5 : DUC. J., 8 ans, "Cartilage Hair Hypoplasia"

DUC.J. est un garçon atteint de "cartilage Hair Hypoplasia". Cette maladie comprend un nanisme dysharmonieux avec dysplasie métaphysaire, un aspect particulier des cheveux, fins et soyeux, et un déficit immunitaire portant surtout sur les fonctions cellulaires. Après une détresse respiratoire et une défaillance cardiaque dans la période périnatale, il présente des infections respiratoires à répétition, aboutissant rapidement à une dilatation des bronches, avec une importante altération de la fonction respiratoire.

Le traitement par le TP 5 ne peut empêcher l'aggravation des troubles ventilatoires avec atélectasie de tout le poumon droit qui conduisent à une lobectomie. Un schwannome bronchique bénin est extirpé , dans le même temps et par prudence le traitement par le TP 5 est interrompu bien qu'aucun caractère de malignité n'ait pu être décelé. Une poussée de molluscum contagiosum et de verrues se développe au cours du traitement. Le TP 5 est associé à des injections de gammaglobulines et une corticothérapie est mise en place au décours du traitement en raison d'un trouble ventilatoire.

.../...

- Dossier n° 6 : ARN. J., 6 semaines, syndrome de Di George incomplet

ARN.J. est une petite fille atteinte d'un syndrome de Di George dont elle présente la dysmorphie faciale, l'implantation rétro-oesophagienne de l'artère sous-clavière droite et le déficit thymique et parathyroidien. Chez cet enfant, l'évolution clinique est favorable dans la petite enfance et le TP 5 est introduit à visée substitutive. Un traitement par le BACTRIM à titre prophylactique lui est associé.

Le TP 5 est poursuivi pendant huit mois avec une posologie dégressive. Un bon état clinique se maintient avec sur le plan biologique une correction partielle du déficit de l'immunité cellulaire sans modification de l'immunité humorale.
Une hémorragie digestive survenue au quatrième jour du traitement par le TP 5 a fait craindre un accident d'intolérance qui n'a cependant pas récidivé malgré la poursuite du traitement.
L'arrêt du traitement n'entraîne aucun épisode infectieux notable ; deux mois après, la croissance est satisfaisante, l'éveil psychomoteur normal et s'il existe quelques anomalies sur le plan immunologique, notamment une diminution de la population OKT 8^+, la fonction anticorps est normale.

- Dossier n° 7 : MEN. J., 11 ans , ataxie télangiectasie

MEN.J. est un garçon âgé de onze ans, atteint d'ataxie télangiectasie dont l'évolution correspond au tableau classique de la maladie : apparition du syndrome neurologique à l'âge de trois ans, infections ORL à répétition aboutissant à une dilatation des bronches. Le déficit porte sur l'immunité cellulaire et sur l'immunité humorale, sans déficit en IgA mais avec un déficit en IgG4*.

Il a reçu pendant quatre ans un traitement immunostimulant par le lévamisole, interrompu au cours de l'année 1977, où il sera remplacé par l'isoprinosine, puis repris en 1978 jusqu'au début de l'année 1981. Un traitement de deux mois par le TP 5 est réalisé au cours d'une hospitalisation pour surinfection broncho-alvéolaire et amène une certaine stabilisation de l'état clinique. Malheureusement, le traitement doit être interrompu par suite du départ du jeune malade hors de France, alors que semblait se manifester une réponse apparemment favorable des marqueurs de lymphocytes T, sans apparition de fonction anticorps. Aucun bilan n'a pu être fait à la suite du traitement.

* *Cas répertorié par L. RIVAT PERRIN et coll., Clin. Immunol. Immunopharmacology, 1981, 20,99.*

- Dossier n° 8 : CAR. P., 8 mois , déficit combiné sévère

CAR.P. est un garçon âgé de huit mois, porteur d'un déficit combiné et grave, élevé en isolateur stérile depuis l'âge de cinq mois. Il a présenté une bécégite chronique avec suppuration du bras gauche et une tuméfaction satellite axillaire fistulisant

.../...

spontanément, de nature fibreuse, sans structure ganglionnaire. Son état général est resté bon avec une croissance normale et de rares infections bronchopulmonaires ; il reçoit une couverture antibiotique et antifongique massive ainsi qu'un traitement antituberculeux. Sur le plan biologique, il présente une hyperlymphocytose avec une absence de cellules T et 30 à 40 % de lymphocytes B, et n'a aucune réponse immune d'origine cellulaire ni aucune fonction anticorps.

Le traitement par le TP 5 est poursuivi sans interruption pendant un mois ; une reconstitution par greffe de foie foetal est tentée au cours du traitement et se solde par un échec. Aucune modification clinique durable , aucune évolution de la bécégite et enfin,aucune apparition de fonction T évoquant une maturation de précurseur ne sont observées au cours du traitement.

- Dossier n° 9 : BRE. S., 8 ans , ataxie télangiectasie

BRE.S. est une petite fille qui présente une ataxie télangiectasie. Les premiers signes d'ataxie cérébelleuse sont apparus à l'âge de trois ans, suivis un an plus tard par des infections ORL à répétition, puis par l'apparition de télangiectasies oculaires. Malgré l'important retard staturo-pondéral et l'aggravation du syndrome neurologique, l'atteinte pulmonaire est restée surtout radiologique. Le déficit immunitaire comprend une lymphopénie, un déficit de la fonction T avec un nombre de cellules T abaissé et une réponse proliférative faible ; il s'y associe également une dysgammaglobulinémie avec hyperproduction d'IgG et d'IgM , déficit en IgA et en IgG4, avec une fonction anticorps dissociée. Un traitement par le lévamisole a été poursuivi sans succès.

Elle est traitée par le TP 5 en l'absence de toute autre thérapeutique pendant quatre mois. L'évolution sous traitement est favorable, avec absence d'épisodes infectieux majeurs, une bonne tolérance et une certaine réduction de la lymphopénie, mais l'ensemble du bilan fonctionnel reste inchangé.

- Dossier n° 10 : COU. D., 3 ans 1/2, ataxie télangiectasie

COU.D. est un garçon de trois ans et demi, atteint d'ataxie télangiectasie apparue à l'âge de deux ans par des troubles de la marche ; des télangiectasies oculaires sont notées à l'âge de trois ans. La petite enfance est marquée par des bronchites à répétition évoluant vers une dilatation des bronches, mais l'état général est conservé. Le déficit immunitaire est caractérisé par un déficit cellulaire modéré et une hypogammaglobulinémie portant sur la classe des IgA avec défaut dissocié de la fonction anticorps.

.../...

Le traitement par le TP 5 est poursuivi pendant six mois ; une amélioration transitoire est notée quant à la fréquence des infections respiratoires, malgré un épisode un peu plus sévère entraînant une hospitalisation. On observe une correction de la lymphopénie, avec une amélioration de la réponse proliférative en présence de mitogènes, une importante séroconversion en anticorps anti-coqueluche et anti-polio après vaccination et l'augmentation de la sérologie anti-EA et anti-EBNA de l'EBV.

- Dossier n° 11 : AMS. J., 6 sem., syndrome de Di George incomplet

AMS.J. est un nourrisson de 6 semaines présentant un syndrome de Di George typique avec dysmorphie faciale, anomalie de l'implantation des gros troncs artériels (une artère sous clavière droite rétro-oesophagienne sera opérée avec succès ; au cours de l'intervention on notera la présence d'un petit thymus), troubles de la déglutition, hypocalcémie contrôlée par un traitement substitutif et déficit immunitaire relativement discret.

Le traitement par le TP 5 est mis en route à titre systématique chez cet enfant en équilibre précaire sur le plan cardio-respiratoire, mais dont l'état général et la croissance sont préservés grâce à une alimentation par gavage. Un effet quelque peu paradoxal, la chute transitoire des marqueurs de lymphocytes T, est observé à la troisième et à la quatrième semaine de traitement mais cet effet se situe dans les suites de l'intervention chirurgicale. L'évolution ultérieure est favorable, avec une prise de poids satisfaisante.
Au cours de la période de traitement, il n'y a pas d'épisode infectieux notable, bien que le traitement n'ait apporté aucune modification du déficit immunitaire.

- Dossier n° 12 : BRU. P., 7 ans et demi, ataxie télangiectasie

BRU.P. est un garçon atteint d'ataxie télangiectasie, à prédominance neurologique. Dans la période néo-natale, il a présenté des troubles respiratoires qui n'ont pu être rapportés à une origine infectieuse. La pathologie infectieuse est assez banale et peu évocatrice. En revanche, des troubles de l'équilibre sont notés à l'âge d' un an et vont en s'aggravant. Le déficit immunitaire s'exprime par une lymphopénie, par une dysgammaglobulinémie avec absence d'IgA, IgM élevées et absence d'IgE, avec une fonction anticorps normale ; les lymphocytes T sont en proportion normale, avec toutefois un excès de T 8, mais les proliférations sont effondrées. Enfin, la caryotype montre une translocation 14/14, sans signe évoquant une néoformation.

Le traitement par le TP 5 est poursuivi pendant quinze semaines avec une certaine efficacité subjective, mais sans évolution très notable des paramètres mesurables. Une petite augmentation des IgG et des IgE ne se maintient pas dans une courbe ascendante.

.../...

- Dossier n° 13 : HUR. T., 4 ans , déficit isolé en IgA avec asthme

HUR.T. est un garçon de quatre ans qui présente l'association classique d'une allergie respiratoire avec un déficit en IgA complet et familial. Il a présenté depuis l'enfance des otites à répétition et dès l'âge de deux ans, des épisodes de bronchite avec spasme. Ces poussées d'asthme s'accompagnent d'hyperéosinophilie et d'hyper-IgE. Le bilan immunologique réalisé avant la mise en route du traitement ne trouve pas de déficit associé. Par ailleurs, l'état général est parfaitement conservé.

Le début du traitement est marqué de quelques incidents : apparition d'un exanthème en climat fébrile et localement, lors de certaines injections, apparition d'un érythème au point de piqûre d'une taille de 3 cm. Ces réactions secondaires étant modérées, le traitement est poursuivi et il n'y a pas de récidive. L'état général s'améliore dès la seconde semaine de traitement. Un premier dosage d'immunoglobulines sériques réalisé après deux semaines de traitement montre une apparition d'IgA à un taux modeste (0,10 g/l) et au bout de trois mois de traitement par le TP 5, les IgA sont à 0,12 g/l, alors que le reste du bilan est inchangé.

1.1.2 Caractères de ce recrutement

Ainsi, la population représentée par ces treize malades est-elle hétérogène. Elle comporte d'une part des malades parvenus à un stade de décompensation de leur maladie et pour lesquels le traitement par le TP 5 va représenter une tentative thérapeutique et, d'autre part, quatre cas d'ataxie télangiectasie, deux cas de Di George et un déficit isolé en IgA.

Si les premiers sont à examiner individuellement, on s'efforcera pour les seconds de tirer des conclusions d'ordre plus général.

1.2 Présentation et posologie du produit

Le TP 5 est présenté en solution dosée à 20 mg/ml, en flacons de 5 ml, destinée à l'injection sous-cutanée. Une forme destinée à l'usage pédiatrique est disponible depuis le mois de juin 1982. Elle est dosée à 20 mg en ampoules scellées unitaires de 1 ml.

La réalisation pratique du traitement, en particulier chez certains malades ambulatoires, a été faite après répartition du produit en doses unitaires de 10 mg dans un ml (cette dilution et cette répartition ont été réalisées par la Pharmacie de l'Hôpital Necker Enfants Malades). Dans d'autres cas, le flacon de 5 ml dosés à 20 mg/ml a été directement utilisé avec des risques septiques plus importants. Aucun incident septique n'a été signalé avec l'une ou l'autre présentation.

La plupart des malades étaient d'un poids suffisant pour recevoir la posologie maximum prévue par le protocole, soit 10 mg par jour pendant quinze jours, puis la fréquence des injections a été réduite suivant les indications du tableau I. Les enfants BOU.I. (n° 3), ARN.J. (n° 6) et AMS.J. (n° 11) ont reçu le TP 5 à la dose de 1 mg par kg.

.../...

1.3 Traitements associés

Ainsi qu'il est indiqué dans les résumés d'observation annexés à ce rapport, les malades inclus dans le protocole ont reçu en même temps que le TP 5 les traitements médicaux et chirurgicaux appropriés à leur état (tableau II). L'administration concurrente de médicaments susceptibles de modifier la réponse immunitaire est fréquente.

Il faut rappeler qu'une greffe de foie foetal à visée de reconstitution immunologique a été réalisée chez l'enfant CAR.P. (n° 8), une splénectomie chez AIT.A. (n° 2) et une intervention de chirurgie générale chez DUC.J. (n° 5) : lobectomie, et AMS. J. (n° 11) : artère sous-clavière droite rétro-oesophagienne.

Parmi les traitements médicaux associés, on peut citer les corticoïdes dans 4 cas sur 13 (patients n° 1, 2, 4 et 5), ainsi que les gammaglobulines administrées soit par voie intramusculaire, soit par voie intraveineuse (7/13), enfin un traitement par le VELBE (AIT.A. n° 2) ; les rappels de vaccination effectués pendant le traitement sont notés. Un sujet (HUR.T. n° 13) a été soumis pendant le traitement à une désensibilisation spécifique à la poussière et aux acariens en service d'allergologie.
La plupart des sujets ont reçu des antibiotiques, des antifongiques (dont l'amphotéricine B et le kétoconazole) et du BACTRIM (7/13), dont on connaît les propriétés leucopéniantes.

1.4 Dosages biologiques effectués

1.4.1 Détermination des sous-populations lymphocytaires

Les lymphocytes du sang périphérique des malades sont isolés sur gradient de FICOLL HYPAQUE ; les pourcentages de cellules formant rosette avec érythrocytes de mouton traités à la neuraminidase, la numération des lymphocytes portant des immunoglobulines de surface marquées avec le fragment $f(ab')_2$ anti f(ab) IgG, sont déterminés selon des méthodes décrites (cf. A. DURANDY et coll. Clin. Immunol. Immunopathology, 4, P. 440, (1975).

La numération des sous-populations lymphocytaires par les anticorps monoclonaux est réalisée par immunofluorescence indirecte, avec les anticorps monoclonaux OKT3, OKT4, OKT8, OKT6, OKM1, et dans certains cas l'anticorps anti-DR. Ces déterminations sont faites selon des méthodes décrites (F. VAN DIN TUY, A. DURANDY, C. GRISCELLI et M.A. BACH, Scand. J. of Immunology, 14, p. 193-200, (1981). Les anticorps monoclonaux ont été fournis par les Laboratoires ORTHO N.J. / CILAG SARL.

.../...

1.4.2 Fonctions cellulaires

Les lymphocytes du sang périphérique sont cultivés sur milieu RPMI 1640, additionné de sérum humain inactivé à 20 % provenant de donneurs AB+ et d'antibiotiques. Les proliférations lymphoblastiques après stimulation par la PHA, la CON A ou le PWM, sont évaluées en nombre de coups/minute après incorporation de thymidine tritiée. Les nombres figurant dans les tableaux sont x 10^3cpm, les proliférations correspondant au témoin du jour sont indiquées aussi, entre parenthèses. On peut considérer comme nulle une réponse inférieure à 4.000 coups/minute, comme normale une réponse supérieure à 10.000, les réponses entre 4.000 et 10.000 étant considérées comme intermédiaires. La prolifération lymphoblastique en antigène est réalisée en présence d'antigène tétanique (Tet), de tuberculine ou PPD (Tub) ou de candidine (Can).
La réaction mixte lymphocytaire est réalisée avec des cellules irradiées et par comparaison avec deux témoins du jour T1 et T2. On se reportera pour le détail de la méthode à l'article de C. GRISCELLI et coll., J. of Paediatrics, 93, p. 404, sept. 1978.
Les chiffres figurant dans les tableaux correspondent aux proliférations x 10^3cpm malade contre témoin 2 irradié / témoin 1 contre témoin 2 irradié (entre parenthèses).
La cytotoxicité à médiation cellulaire est considérée comme ininterprétable (in) si la prolifération préalable en cellule allogénique est faible ou nulle.

1.4.3 Dosages pondéraux d'immunoglobulines

Les dosages pondéraux d'immunoglobulines ont été réalisés par le service d'Hématologie de l'Hôpital Necker par la méthode d'immunodiffusion radiale (technique de MANCINI G. et coll., Immunochemistry, 1965, 2, p. 235-254) pour les IgG, IgA, IgD, IgM, ou par méthode radioimmunologique pour les IgE.
Ils figurent dans les tableaux en g/l et en UI/ml respectivement. Les déterminations n'ayant pas été faites dans ces conditions ou provenant d'autres laboratoires sont indiquées par un (*).
Chez un certain nombre d'enfants, les sous-classes d'immunoglobulines G et A et les allotypes ont été déterminés dans le laboratoire d'immunogénétique (Unité INSERM U-78 sur la génétique des protéines humaines) par Mme L. RIVAT-PERAN (cf. L. RIVAT-PERAN et coll., Clin. Immunol. and Immunopathology, 20, 99-110, (1981)).

1.4.4 Evaluation de la fonction anticorps

La fonction anticorps est évaluée par la détermination des titres sériques selon des méthodes standards. Les plus fréquemment dosés ont été retenus comme témoin de la fonction anticorps :

- anticorps de vaccination :
  - antivirus poliomyélitique de type I, II, III
  - antitétanique
  - anticoquelucheux

.../...

- anticorps dirigés contre des antigènes infectieux :

  - anticytomégalovirus
  - sérologie Epstein Barr. Les dosages des anticorps VCA, EA et EBNA ont été réalisés au Centre International de Recherche sur le cancer à Lyon (Dr Gilbert LENOIR) ; la technique utilisée est décrite (J.M. SEIGNEURI, M.C. KRESSMANN, M.F. LAVOUE, G. SAEZ, G. LENOIR, Nouvelle Presse Médicale, 1978, 44, 4005). Les anticorps anti-VCA sont détectés par immunofluorescence indirecte sur lignée lymphoblastoïde dérivée de lymphome de Burkitt, les anticorps anti-EA sont détectés par immunofluorescence indirecte sur une lignée Raji ; les anticorps anti-EBNA sont détectés par la réaction d'immunofluorescence anti-complément (ACIF).

- anticorps naturels :

  - allohémagglutine anti-A et anti-B de type IgM.

1.4.5 Principaux paramètres biologiques d'exploration courante

Ils comprennent la numération - formule sanguine, les bilans hépatiques et rénaux, les marqueurs d'auto-immunité (test de Coombs, facteurs anti-nucléaires, test au latex, réaction de Waaler-Rose, anticorps anti-DNA).

2. RESULTATS

2.1 Tolérance

2.1.1 Tolérance locale

Chez douze des treize cas traités, la tolérance locale et la tolérance immédiate ont été excellentes. Les injections sous-cutanées sont modérément douloureuses et ne donnent lieu à aucune réaction anaphylactique. De ce fait, et en dépit de la lourdeur du protocole, l'observance du traitement a été complète, non seulement en ce qui concerne les malades hospitalisés, mais également chez les patients ambulatoires.

Chez un seul enfant (HUR. T. n° 13), il est apparu au point de piqûre, près d' une demi-heure après l'injection, un érythème de 3 cm de diamètre environ, sans que cette réaction soit systématiquement présente à chaque injection et sans qu'elle s'accompagne de manifestations générales.

2.1.2 Tolérance clinique générale

Rien n'est à signaler pour dix malades; pour les trois cas restants, les éléments suivants sont à retenir :

- ARN. J. n° 6 :
  Une hémorragie intestinale est observée au quatrième jour du traitement. Celui-ci n'a pas été interrompu ; l'épisode a été rapidement régressif et ne s'est jamais renouvelé. L'hémorragie ne peut être attribuée au traitement avec certitude et paraît plus vraisemblablement associée à une infection virale.

- DUC. J. n° 5 :
  Chez cet enfant atteint de Cartilage Hair Hypoplasia, deux incidents sont relevés : l'un mineur, le développement d'une poussée de molluscum contagiosum au moment du traitement; l'autre plus grave, mais de signification imprécise : la mise en évidence d'un schwannome bénin bronchique qui conduit par prudence à l'arrêt du traitement.

- HUR. T. n° 13 :
  Outre les réactions locales au point d'injection, on observe l'apparition d'un exanthème débutant au visage et s'étendant au thorax au cours de la première semaine de traitement, survenant toutefois dans les suites d'une infection ORL bénigne.

.../...

2.1.3 Tolérance biologique

Sur le plan biologique, la surveillance a porté notamment sur les paramètres hématologiques, sur les fonctions hépatique et rénale et, dans un certain nombre de cas, sur les marqueurs d'auto-immunité.

Aucun effet secondaire n'a été observé ; des élévations des phosphatases alcalines et des transaminases relevées au cours du traitement ont toujours correspondu à des atteintes hépatiques cliniques et indépendantes de l'introduction du TP 5 (tableau VII)

Il faut signaler cependant la diminution des populations lymphocytaires, observée après quinze jours de traitement chez deux enfants :

- AMS.J. n° 11 : on note chez cet enfant atteint de Di George partiel et qui a subi à J 15 du traitement une intervention chirurgicale, une chute brutale des marqueurs T à la troisième semaine de traitement et durant plusieurs semaines, portant autant sur les lymphocytes OKT3+ que sur les T4 et T8. Ce phénomène n'a aucune traduction clinique ; il n'a pas été observé chez d'autres malades atteints de syndrome de Di George non traités. Le traitement ayant été cependant poursuivi, on peut assister en neuf semaines à une reconstitution de la fonction T à des valeurs comparables à celles qui existaient avant traitement.

- BRE.S. n° 9 : on relève également chez cet enfant une chute des lymphocytes T3, T4, T8 après deux semaines de traitement.

Ces résultats feront l'objet d'une analyse détaillée au paragraphe des effets biologiques du TP 5.

2.2 Efficacité clinique

L'administration du produit a souvent correspondu à une phase de stabilisation de la maladie, ainsi qu'il ressort des différents résumés de dossier.

2.2.1 Revue des observations

- ROL.A. n° 1 est un échec manifeste puisque c'est sous traitement que se développe une infection bronchopulmonaire à Pneumocystis carinii, par ailleurs typique d'un état d'immunodépression.

- AIT.A. n° 2 est également un échec puisque le traitement n'a aucune influence sur l'évolution de l'hystiocytose et que se développe une mastoïdite, qui nécessitera un drainage chirurgical.

- BOU.I. n° 3 : le traitement n'a aucune influence sur l'infection à cytomégalovirus et sur la persistance d'infections broncho-pulmonaires.

.../...

- MEN.L. n° 4 : l'évolution est relativement favorable sur le plan clinique puisque la période de traitement correspond à une guérison des séquelles d'ostéomyélite à staphylocoque.

- DUC.J. n° 5 : on ne peut tirer aucune conclusion quant à l'apparition d'une tumeur bronchique bénigne ; toutefois, il n'y a aucune amélioration de la surinfection respiratoire sous traitement par le TP 5.

- ARN.J. n° 6 et AMS.J. n° 11 : rien à signaler concernant les deux cas de maladie de Di George dont l'évolution favorable n'est pas exceptionnelle en l'absence de tout traitement si les problèmes cardio-vasculaires sont correctement résolus et le déficit parathyroïdien compensé par vitaminothérapie.

- MEN.J. n° 7 : cet enfant atteint d'ataxie télangiectasie présente sous traitement une certaine amélioration sur le plan bronchopulmonaire ; une rechute aura lieu trois mois après l'arrêt du traitement.

- CAR.P. n° 8 : traitement poursuivi pendant un mois chez un enfant élevé en isolateur stérile ; il est un échec tant sur le plan de la reconstitution de ce déficit immunitaire très sévère par la transplantation de foie foetal, que sur celui de la bécégite chronique dont est atteint ce malade.

- Les enfants BRE.S. n° 9, COU.D. n° 10 et BRU.P. n° 12 sont atteints d'ataxie télangiectasie et ne présentent pas de problèmes cliniques sévères, bien que les deux premiers d'entre eux aient déjà des séquelles pulmonaires graves d'infection à répétition.
  En terme d'épisodes infectieux et de jours d'hospitalisation, pas d'amélioration notable chez BRE.S. n° 9 ou COU.D. n° 10.
  Chez BRU.P. n° 12, les parents notent une impression subjective d'amélioration. Le recul paraît insuffisant pour juger de l'efficacité clinique.

- Enfin, HUR.T. n° 13 est traité au cours d'une poussée d'asthme : après une accentuation passagère de la crise, son état s'améliore au cours des deux mois suivants.

.../...

2.2.2 Commentaire

Au total, pour les treize enfants traités, l'évolution clinique a été caractérisée par :

- une amélioration transitoire chez un seul patient parmi les six cas les plus graves ;
- une amélioration chez trois des quatre enfants atteints d'ataxie télangiectasie ;
- une légère amélioration chez le malade présentant un déficit isolé en IgA ;
- l'absence d'effet clinique démontrable chez les deux enfants présentant un syndrome de Di George partiel.

2.3 Efficacité biologique

Il s'agit de l'efficacité mesurée par l'évolution de certains paramètres immunitaires et en particulier, tout modification durable d'un paramètre contemporaine du traitement.

2.3.1 Immunité humorale (tableaux III et IV)

Aucun effet du traitement n'a été constaté sur les dosages pondéraux des immunoglobulines. La seule exception est la modification enregistrée chez HUR.T. qui présente un déficit complet avec IgA indosables avant traitement et chez qui l'on note l'apparition d'un très faible taux d'IgA (0,10 g/l), toujours présent au bout de douze semaines. Dans tous les autres cas, quelle que soit la classe d'Ig dosée, les titres sont restés identiques, qu'ils aient été avant traitement élevés (par exemple, hyper IgG à plus de 20 g chez BRE.S. n° 8) ou abaissés.
Chez COU.D. n° 10, l'existence d'IgA à un taux faible sous traitement, mesurée à J 15 et après douze semaines de traitement, ne s'est pas maintenue au bout de 26 semaines de traitement ; toutefois, ce malade avait présenté antérieurement des IgA à un taux mesurable (0,15 g/l).

L'effet du traitement sur la fonction anticorps, évalué en comparant le taux sérique avant traitement avec les titres successifs obtenus pendant et après le traitement, est globalement favorable bien que les résultats soient incomplets et sujets à caution (traitement associé).

.../...

- En ce qui concerne les anticorps de vaccination (antipolio, antitétanique et anticoquelucheux), on ne peut conclure car sept sujets sont traités par les gammaglobulines (n° 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11) et quatre sujets ont reçu les vaccins DT coq et polio (n° 6, 8, 10, 11). 6 sujets/9 ont des titres en anticorps sériques plus élevés après traitement (n° 1, 2, 4, 7, 10, 12) ; parmi eux COU.D. n° 10 a montré une très bonne réponse à la vaccination. 3/9 ont des titres après traitement moins élevés ou identiques et parmi eux CAR.P. n° 8, atteint de déficit combiné et sévère.

- Les allohémagglutinines anti-A ou B ont pu être comparées chez six sujets. Elles sont abaissées ou inchangées sauf chez AMS.J. n° 11 dont le titre en allohémagglutinine passe du 1/4 au 1/32 en anti-A et du 1/4 au 1/8 en anti-B. Chez COU.D. n° 10 un titre anti-B au 1/512 a été abaissé au 1/8.

- Les anticorps naturels anti-virus Epstein Barr ont été comparés dans 6/13 cas ; trois d'entre eux recevaient des gammaglobulines (n° 1, 4, 5) et les variations ne dépassent pas les titres pouvant être transmis passivement (soit 10 à 80 en VCA, 5 en EA et 5 en EBNA : E. VILDER, Thèse : Méd. Paris VI, 1982).
Deux sujets présentant une ataxie télangiectasie et un profil déséquilibré, BRE.S. n° 9 et COU.D. n° 10, ont montré sous traitement une augmentation, notamment des EBNA.

2.3.2 Lymphocytes et sous-populations lymphocytaires (tableau V)

Dans cette étude, il faut distinguer trois ensembles de sujets :

- un premier ensemble, hétérogène, regroupe les cas n° 1, 2, 3, 4, 5 et 8 , pour lesquels il faut rapporter les évènements cellulaires à ce que l'on peut savoir de l'évolutivité de la maladie au cours du traitement ;

- le deuxième est formé par les quatre ataxies télangiectasies (cas n° 7, 9, 10 et 12) et le déficit isolé en IgA (cas n° 13) ;

- le troisième sous-groupe est constitué des deux enfants atteints d'un syndrome de Di George (cas n° 6 et n° 11).

2.3.2.1 Groupe hétérogène

- Pour ROL.A., déficit combiné et sévère dont la pathogénie est non éclaircie, une série de numérations-formules sanguines a été effectuée dans le cadre de la surveillance de son anémie et d'une lymphopénie persistante ; ces valeurs concernent la période de traitement, mais également celle qui le précède et celle qui le suit immédiatement. A noter que l'enfant reçoit au cours du traitement par le TP 5 des corticoïdes, des gammaglobulines, et des transfusions de culot globulaire mensuelles.

.../...

La lymphopénie , généralement comprise entre 1.000 et 2.000 lymphocytes, ne paraît pas influencée par le traitement. La courbe est déchiquetée et relativement indépendante du nombre total de leucocytes : ceci est net quand on compare la période des trois premiers mois de traitement avec une leucocytose de 10 à 15.000 GB, à la période qui suit, où le nombre de leucocytes est de 5 à 6.000 GB. Par rapport au bilan initial, le point fait à six semaines montre une augmentation considérable des lymphocytes OKT3$^+$ (de 14 % à 48 %, chiffres confirmés par la somme des marqueurs OKT4 et OKT8). Il existe une population importante marquée par OKT6, qui s'accroît légèrement au cours du traitement. A cette apparente immunostimulation succède très rapidement et de façon concomitante à la pneumopathie sévère, un effondrement des marqueurs T3, T4 et T8, et la disparition des T6. Ces évènements ne paraîssent associés ni à l'introduction, ni à l'arrêt du traitement. Enfin, les lymphocytes B mesurés par les immunoglobulines de surface restent à un taux constant.

- Le cas d'AIT A. n° 2, atteint d'histiocytose X, montre une inefficacité totale du traitement: en effet, la lymphopénie profonde, à 600-800 lymphocytes, n'évolue pas pendant les huit premières semaines de traitement et c'est en fait la splénectomie qui provoquera une augmentation très spectaculaire tant du nombre total des leucocytes que de celui des lymphocytes. Chez ce malade, les sous-populations lymphocytaires n'ont pas été étudiées.

- Pour BOU.I. n° 3, qui présente une infection grave à cytomégalovirus dans le contexte d'un déficit combiné et sévère, il existe au début du traitement une leucopénie avec inversion de formule qui se normalisera au cours du traitement. La courbe montre une remontée spectaculaire du nombre de lymphocytes, commençant à la troisième semaine, maximale au bout de trois mois de traitement environ, avec une lymphocytose à près de 7.000, mais revenant à des valeurs normales en fin de traitement. Cette lymphocytose s'accompagne par ailleurs d'une absence complète de cellules B et d'un déficit profond des cellules OKT3$^+$. Une montée de 20 % à 30 % des T 3 (mais beaucoup plus importante en valeur absolue) s'accompagne d'une accentuation de l'inversion du rapport T 4 / T 8 , qui passe de 0,5 à une absence complète de T 4 ; il faut noter à ce sujet que cette prédominance de T8 dans les infections à cytomégalovirus a été décrite antérieurement (RUBIN et coll., J. Pharmacol. 1981 et CARNEY et coll., J. of Immunology, 1981, 126, 2114).

- MEN.L. n° 4 présente un syndrome de WISKOTT ALDRICH, avec une population leucocytaire normale et une lymphopénie qui ne sera pas corrigée par le traitement. En ce qui concerne les marqueurs, la période de traitement correspond même à un déficit plus grave de la fonction T avec, dans ce cas, une absence complète de T4.

.../...

- Pour DUC.J. n° 5, on assiste sous traitement à une diminution du nombre absolu de lymphocytes, aboutissant à une lymphopénie manifeste, avec un déficit plus important de la fonction T : de 30 % à 10 % de T3. L'inversion du rapport T4/T8, qui se corrigerait de façon visible sous traitement pour revenir à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, est à vérifier.

- Enfin, CAR.P. n° 8, est un cas à part et ce déficit très grave, avec absence quasi-complète de cellules T circulantes et présence d'un grand excès de cellules B, ne semble avoir bénéficié en rien du traitement.

2.3.2.2 Les ataxies télangiectasies

Les quatre cas d'ataxie télangiectasie méritent d'être rassemblés pour les raisons suivantes : tout d'abord, l'évolutivité de la maladie est suffisamment lente pour que les variations observées puissent être considérées comme dues au traitement et non à la maladie. D'autre part, ces malades ne reçoivent pas de traitement associé autre que des antibiotiques en cas d'infection. Enfin, le diagnostic est certain et ces malades sont en général suivis sur plusieurs années.

On peut remarquer chez ces quatre malades une évolution du nombre absolu de lymphocytes vers la normalité, bien que chez COU.D. n° 10 cette remontée fasse suite à une lymphopénie apparue à la deuxième semaine de traitement. En ce qui concerne l'évolution des rosettes E et des marqueurs OKT3, elle est également favorable avec une évolution modeste de la proportion de cellules T, mais importante en nombre absolu. L'évolution des marqueurs T3 est corroborée là aussi par celle de la somme des marqueurs T4 + T8. Une étonnante chute des lymphocytes $OKT3^+$ (de 22 % à 6 %) est observée dans le cas de BRE.S. n° 9 à la deuxième semaine. Une diminution en nombre absolu existe également chez COU.D. n° 10, les marqueurs remontent par la suite à des valeurs légèrement supérieures à leur valeur initiale.

Les quatre cas d'ataxie télangiectasie répertoriés ici, s'individualisent en ce qui concerne les marqueurs T4 et T8. En effet, MEN.J. n° 7 ne présente au départ aucun lymphocyte $OKT8^+$ et ce déficit n'est que très partiellement corrigé par le traitement. BRE.S. n° 9 présente au départ un excès de T4 qui se corrige après la deuxième semaine de traitement et la chute de tous les marqueurs notée ci-dessus, mais il existe dans ce cas un important double marquage et d'autre part, il persiste une lymphopénie. Enfin, COU.D. n° 10 présente un excès de T8, partiellement normalisé par le traitement, alors que BRU.P. n° 12 conserve un rapport T4/T8 inversé d'environ 0,5.

HUR.T n° 13 n'est ni lymphopénique, ni déficitaire en IgG. Le rapport T4/T8 est normal. On peut noter une élévation des lymphocytes B après douze semaines de traitement.

.../...

2.3.2.3 Les syndromes de Di George incomplets

Les deux enfants présentant un syndrome de Di George, ARN.J. n° 6 et AMS.J. n° 11, sont très comparables par leur bonne évolution sur le plan clinique, par leur déficit T modéré coexistant avec une hyperlymphocytose et une importante population B, enfin la présence de lymphocytes révélés par le marqueur T6 et considérés comme des précurseurs post-thymiques. L'un et l'autre ont été mis sous traitement entre un et deux mois de vie, traitement poursuivi pendant près de six mois. Leur évolution biologique est cependant différente :

- Chez ARN.J. n° 6, l'évolution du marqueur T3 est favorable sous traitement, de 17 % à 58 %, valeurs corroborées par les marqueurs T4 et T8, avec évolution vers une grande prédominance des T4 par rapport aux T8 (respectivement 55 et 3 %). Enfin, le traitement fait disparaître les T6.

- Chez AMS.J. n° 11, une lymphopénie modérée avec une chute brutale des marqueurs T3, T4, T8, apparaît à la troisième semaine de traitement - et une semaine après l'intervention chirurgicale portant sur une artère sous clavière droite rétro-oesophagienne au voisinage de la loge thymique. L'évolution sera cependant favorable, avec retour à une situation de déficit modéré comparable à celle qui existait à la naissance.

2.3.2.4 Conclusion

Un effet sur les lymphocytes et les sous-populations lymphocytaires s'est manifesté dans un cas de déficit combiné et sévère avec infection à CMV, dans quatre cas d'ataxie télangiectasie et dans deux cas de Di George incomplet.

Il se caractérise par une augmentation des marqueurs des lymphocytes T ; il est confirmé la plupart du temps par l'augmentation de la somme des marqueurs T4 et T8. En revanche, il n'y a pas d'évolution univoque vers une normalisation du rapport T4/T8. Enfin, il semble certain qu'après quinze jours de traitement, à raison d'une injection par jour, certains malades peuvent présenter une dépression modérée ou même importante des marqueurs T.

2.3.3 Evolution des fonctions lymphocytaires (tableau VI)

2.3.3.1 Prolifération lymphoblastique

La même répartition des malades en trois ensembles est proposée pour l'évaluation de l'effet sur les réponses prolifératives :

- Dans le premier groupe (n° 1, 2, 3, 4, 5, 8), on n'observera pas de variations significatives au cours du traitement. Notamment, il n'y a pas d'apparition de fonction chez les sujets ayant une prolifération nulle (BOU.I. n° 3, DUC.J. n° 5 et CAR.P. n° 8) ; MEN.L. n° 4 atteint d'un syndrome de Wiskott Aldrich répond normalement et reste inchangé ; ROL.A. n° 1 et AIT A. n° 2 accusent une petite diminution de la réponse proliférative.

.../...

- En revanche, dans le deuxième groupe, chez trois des quatre sujets atteints d'ataxie télangiectasie, il existe, au moins à titre de tendance, une amélioration des réponses prolifératives après traitement.

  - Chez MEN.J. n° 7, les réponses prolifératives aux trois mitogènes, nulles avant traitement, deviennent intermédiaires en neuf semaines et la réponse à l'antigène tétanique est améliorée.

  - BRE.S. n° 9 ne répond pas au traitement ; les proliférations restent intermédiaires en PHA et nulles aux autres mitogènes et aux antigènes.

  - COU.D. n° 10 montre sous traitement une réponse amplifiée, notamment à la CON A ; l'apparition d'une réponse à l'antigène tétanique correspond à une vaccination. Enfin, il n'est pas indifférent d'observer une diminution des réponses quatre mois après l'arrêt du traitement.

  - BRU.P. n° 12 voit ses réponses augmenter, surtout au PWM et à la CONA entre la mesure effectuée à la huitième semaine de traitement et à la quinzième semaine.

  - Enfin, HUR.T. n° 13 "surnormalise" ses réponses après traitement qui deviennent toutes supérieures au témoin.

- Pas d'évolution chez les sujets du troisième groupe, atteints de Di George dont les réponses sont avant traitement normales et supérieures à celles du témoin.

2.3.3.2 Réponse en culture mixte lymphocytaire

Des valeurs de réponse allogénique avant et après traitement ne sont disponibles que dans 6/13 cas (n° 1, 3, 6, 9, 10 et 11). Il n'y a pas d'évolution univoque de ce paramètre sous traitement ; la réponse est normalisée chez ARN.J. n° 6 après 26 semaines de traitement ; chez COU.D. n° 10 la faible réponse enregistrée avant traitement est normalisée au cours du traitement.

2.3.3.3 Génération de plasmocytes dans le système PWM

Chez les deux syndromes de Di George (ARN.J. n° 6 et AMS.J. n° 11), l'existence anormale à un mois de vie d'une génération de plasmocytes à un niveau élevé est normalisée sous traitement.

.../...

3. DISCUSSION

La validité des résultats présentés, à partir de l'analyse de ces treize dossiers, est tributaire du protocole de traitement, tel qu'il a été établi a priori, et de la manière dont il a été suivi compte tenu de la gravité et de la complexité des maladies rencontrées dans un certain nombre de cas. Chez les sujets moins atteints, une imprécision existe concernant les évènements survenus au cours des séjours en famille.

3.1 Protocole

Cette étude pilote était conçue d'une part comme une étude de pharmacologie clinique, et d'autre part, comme la recherche des axes privilégiés d'utilisation thérapeutique du TP 5. Ainsi, le protocole prévoyait son utilisation dans un cadre extrêmement vaste, en ouvert, avec la saisie d'un grand nombre de paramètres biologiques et de ce fait privilégiait, selon un biais classique de recrutement, les résultats positifs.

Le protocole retenu comportait un traitement de longue durée, avec la saisie régulière de données biologiques, et s'appliquait préférentiellement à une population de malades chroniques, hospitalisés, et tels que leur état clinique soit suffisamment bon pour qu'un calendrier régulier de prélèvement puisse être suivi. Il est beaucoup trop contraignant dès que l'on sort de ce cas idéal, ce qui est fréquent, soit en plus - enfant sévèrement atteint, soit en moins - déficit sans traduction clinique importante. A noter dans ce dernier cas que la voie d'administration, si elle n'a donné lieu à aucune réaction locale, peut représenter un frein à l'utilisation du médicament en pratique courante.

Les critères d'inclusion et d'exclusion du protocole ont paru à la fois trop larges (il s'agissait en fait de n'importe quel déficit, fût-il "inclassé") et trop restrictifs, notamment dans l'exclusion de certaines pathologies et de traitements associés dont il est impossible de contrôler le cours.

3.2 Modalités d'application

Les treize cas répertoriés représentent neuf maladies ou déficits immunitaires différents. L'accès à des pathologies très différenciées, rares, est sans doute un élément positif, spécifique au milieu dans lequel a été réalisée cette étude. L'inconvénient en est que les particularités de tel ou tel type de malades ressortiront comme un élément de différenciation par rapport au traitement et de ce fait,c'est dans l'uniformité d'une réponse qu'il faudra trouver des critères d'efficacité.

Dans la plupart des cas,les traitements ont été de longue durée, correctement suivis et du fait de la bonne tolérance du produit, un protocole cohérent de traitement a été appliqué dans huit cas sur treize.

.../...

La posologie prévue à 1 mg/kg, avec une dose maximale de 10 mg, s'est traduite dans les faits par une posologie uniforme de 10 mg dans dix cas sur treize. Une certaine imprécision a régné dans l'étude dans la manière dont la réduction de la posologie doit être faite.

Deux traitements ont été arrêtés au bout de deux mois, l'un (DUC.J. n° 5) pour l'apparition d'une tumeur bronchique, l'autre (MEN.J. n° 7) pour des raisons d'ordre personnel (voyage). Pour CAR.P. n° 8, se trouvant en isolateur stérile, le traitement a été écourté, encadrant une greffe de foie foetal, à raison d'une injection par jour pendant un mois.

Il n'a pas toujours été possible de recueillir au moment fixé l'ensemble des paramètres biologiques et certaines données manquent complètement. Ceci n'est pas gênant pour l'analyse des dossiers individuels, mais rend difficile ou impossible une exploitation statistique des résultats obtenus.

Enfin, il faut noter un biais possible dans le recrutement des malades, la mise en route d'un protocole en ouvert se faisant plus facilement dans une période où les principaux problèmes ont été réglés et où l'on se trouve dans une relative stabilité sur le plan thérapeutique.

De plus, il ne faut pas négliger l'apport de thérapeutiques substitutives par les gammaglobulines, l'effet des antibiotiques administrés à titre curatif et préventif et celui du nursing hospitalier. Il est possible enfin que l'effet placebo d'un tel traitement soit important.

3.3 Analyse critique des principaux résultats

En terme d'efficacité clinique, on note une amélioration subjective générale chez plusieurs malades. Une analyse plus rigoureuse, basée sur le nombre et la durée des épisodes infectieux avant et sous traitement, n'a pu être faite dans le cadre de cette étude.

En terme de tolérance, la bonne tolérance et l'absence d'effets secondaires du TP 5 ressortent de cette étude : le cas d'intolérance chez ARN.J. n° 6, se traduisant par un syndrome hémorragique au quatrième jour de traitement, ne peut être attribué au TP 5 de façon certaine et le traitement n'a pas été interrompu ; bien plus, l'état clinique de ce sujet n'a fait que s'améliorer au cours du temps. Le second cas d'intolérance, cutanée cette fois, est noté chez HUR.T. n° 13, mais les phénomènes observés n'ont pas été confirmés par un examen médical ; ils sont seulement rapportés par l'entourage.

.../...

Sans anticiper sur les résultats en terme d'efficacité biologique, l'existence d'un possible état d'immunodépression transitoire apparaîssant après quinze jours de traitement est une hypothèse qui mérite d'être étudiée : en effet, il pourrait s'agir d'un surdosage puisqu'il fait suite à la seule période où les traitements sont administrés de façon quotidienne. Cette déplétion des marqueurs T, s'accompagnant d'un fléchissement de la courbe des lymphocytes, est importante dans deux cas, ceux de BRE.S. n° 9 et AMS.J. n° 11, mais elle existe au moins à titre de tendance dans 8/13 cas.

En ce qui concerne l'évolution sous traitement des paramètres biologiques représentatifs, on observe dans 12 cas sur treize, l'inefficacité complète du TP 5 sur l'évolution des taux sériques d'immunoglobulines : l'augmentation des IgA à des taux mesurables mais faibles, observée chez HUR.T. n° 13, étant d'interprétation ambiguë.

Une amélioration modeste de la fonction anticorps est possible, bien que non parfaitement prouvée en ce qui concerne les anticorps de vaccination. Le résultat concernant l'augmentation des taux d'EBNA chez deux ataxies telangiectasies est en soi intéressant. Enfin, le traitement n'a pas non plus d'effet suppresseur sur la fonction anticorps.

En ce qui concerne l'effet sur l'immunité cellulaire, les tests cutanés qui ont été correctement réalisés sont trop dispersés pour que l'on en tire un enseignement. Restent l'évolution des populations et des sous-populations lymphocytaires dont l'examen constituait d'ailleurs le troisième des objectifs assignés à l'étude, ainsi que l'analyse des fonctions lymphocytaires, en particulier la réponse proliférative aux mitogènes.

L'effet sur le nombre absolu de lymphocytes peut être décrit en fonction des trois groupes de malades traités :

- En ce qui concerne le premier groupe dit "hétérogène" de malades (cas n° 1, 2, 3, 4, 5, 8), il n'est pas possible de conclure à une efficacité du produit sur l'augmentation du nombre absolu de lymphocytes. En effet, l'examen des graphiques correspondants montre que l'augmentation de la population lymphocytaire au cours du traitement est inexistante en nombre absolu et en pourcentage chez ROL.A. n° 1 ; chez AIT A. n° 2, on peut noter que l'effet spectaculaire sur le nombre absolu de lymphocytes ne se manifeste pas à l'instauration du traitement, mais deux mois plus tard après splénectomie, et apparaît lié à la leucocytose. Chez BOU.I. n° 3, l'apparente efficacité observée peut être due à la variabilité de la lymphocytose ; de plus, la courbe est parallèle à celle de la leucocytose. Chez MEN.L. n° 4, non plus que chez CAR.P. on ne voit d'effet sur la sortie de lymphocytes. Enfin, pour DUC.J.n° 5 c'est un effet inverse qui se manifeste.

- En ce qui concerne les deux autres groupes de sujets, on observe une influence positive sur la lymphocytose, mais celle-ci est modérée. Celle-ci serait favorable dans 3/4 cas d'ataxie télangiectasie qui ont une tendance spontanée à la lymphopénie, mais indifférente dans le cas des syndromes de Di George dont l'hyperlymphocytose est constante.

.../...

Aucune activité du TP 5 n'est mise en évidence sur la population B, sauf chez les deux sujets atteints de Di George (ARN.J. n° 6 et AMS.J. n° 11) dont la population B augmente parallèlement à la population T. En revanche, il n'y a pas eu d'apparition de lymphocytes B dans le sang périphérique chez BOU.I. n° 3 ou chez MEN.L. n° 7 alors même que la lymphocytose était augmentée. L'absence d'activité sur la production d'immunoglobuline va dans le même sens, mais l'effet favorable sur la fonction anticorps n'exclut pas une activité sur les mécanismes de coopération T-B.

Par ailleurs, l'influence du traitement par le TP 5 sur l'apparition de cellules formant rosette E^+ ou sur les marqueurs OKT3 est loin d'être univoque. Une augmentation de la population T, plus évidente en valeur absolue, se manifeste dans les quatre cas d'ataxie télangiectasie et chez l'un des Di George ARN.J. n° 6. En effet, AMS.J. n° 11 revient sous traitement à des chiffres voisins de la population initiale, alors que l'enfant HUR.T. n° 13, normal avant traitement, semble légèrement déficitaire après douze semaines. Il est important de souligner qu'en ce qui concerne les ataxies télangiectasies, l'augmentation en nombre s'accompagne d'une réponse proliférative accrue. Rappelons enfin que dans deux cas, (ROL.A. n° 1 et ARN.J. n° 6) le traitement fait disparaître une population anormale de lymphocytes $OKT6^+$ donc une famille de "précurseurs post-thymiques", alors que chez AMS.J. n° 11 il en reste une proportion notable.

L'un des effets attendus du TP 5, au niveau des sous-populations de lymphocytes T, est la normalisation du rapport T4/T8. On sait en effet que pour autant qu'il n'y ait pas de double marquage, les lymphocytes T se répartissent de façon que le rapport OKT4/OKT8 soit relativement constant et voisin de 2. Certaines modifications pathologiques de ce rapport ont été décrites.

Les sous-populations T4 et T8 ont été mesurées avant traitement et pendant ou après dans 11 cas sur 13. Le rapport T4/T8 était normal avant traitement chez ROL.A. n° 1 (1,2), ARN.J. n° 6 (2,8), AMS.J. n° 11 (2,5), HUR.T. n° 13 (1,3) ; anormal par excès de T4 chez MEN.J. n° 7 (absence de T8) et BRE.S. n° 9 (4,7) ; enfin, anormal par excès de T8 chez BOU.I. n° 3 (0,5), DUC.J. n° 5 (0,9), COU.D. n° 10 (0,3) et BRU.P. n° 12 (0,4). On voit que ce critère opère un regroupement différent du précédent . L'évolution sous traitement ne semble obéir à aucune règle. (Tableau VIII).

.../...

Conclusion

Les objectifs de cette étude visant à évaluer la valeur thérapeutique et l'effet biologique du TP 5 ont été partiellement atteints.

Ainsi, la bonne tolérance du produit a été confirmée et une amélioration clinique subjective a pu être observée chez certains malades. Par ailleurs, un grand nombre de paramètres biologiques ont été enregistrés au cours de traitements d'une durée de 2 à 6 mois pour la plupart ; ils ont permis d'objectiver une évolution vers la normalité des sous-populations lymphocytaires, des réponses prolifératives et de la fonction anticorps, dans les cas d'ataxie télangiectasie et de syndrome de Di George.

Certaines difficultés de cette étude ont tenu à l'ouverture du protocole vers des pathologies très différentes et à l'espoir de faire bénéficier certains malades d'une thérapeutique d'appoint dans une période critique de l'évolution de leur maladie. Mais, un certain nombre de résultats originaux ont été acquis et la voie paraît maintenant tracée pour des études mieux orientées vers certains déficits immunitaires congénitaux, caractérisés par une anomalie cellulaire prédominante, et conduites selon une méthodologie contrôlée sur une plus longue durée d'observation.

TABLEAUX

N° patient Sexe Age	Diagnostic	Poids	TRAITEMENT PAR LE TP 5				Tolérance	Infections sous traitement
			début	fin	durée (semaines)	posologie		
1. ROL. A. M 18 mois	déficit comb. sévère avec cell. B et T	9,5 kg	30/01/81	19/06/81	20	9 mg/j 32 jours 9 mg x 3/sem 6 sem. 8 mg x 3/sem	bonne	pneumopathie à Pneumocyst. carinii
2. AIT A. M 22 mois	histiocytose X	9,6 kg	02/02/81 08/04/81 03/06/81	31/03/81 14/05/81 16/07/81	19	10 mg/j 5 sem. 10 mg x 3/sem 3 sem. 10 mg x 3/sem 1 sem. 10 mg/sem 4 sem. 10 mg/sem	bonne	mastoïdite
3. BOU. I. F 7 mois	déficit comb. sévère;infect. à CMV	5,9 kg	18/02/81	19/06/81	18	6 mg/j 14 jours 6 mg x 3/sem	bonne	bronchite
4. MEN. L. M 15 ans	Wiskott-Aldrich	33 kg	30/04/81 12/05/81	08/05/81 15/08/81	15	35 mg/j 8 jours 10 mg/j 7 jours 10 mg x 3/sem	bonne	septicémie ostéomyélite à St. aureus
5. DUC. J. M 8 ans	Cartilage Hair Hypoplasia	13 kg	12/05/81	10/07/81	8	10 mg/j 14 jours 10 mg x 3/sem	bonne	bronchite
6. ARN. J. F 6 sem.	Di George incomplet	3,9 kg	21/05/81	16/12/81	30	4 mg/j 21 jours 4 mg x 3/sem 3 sem. 5 mg x 3/sem 11 sem. 5 mg x 2/sem 4 sem. 5 mg/sem	hémorragie intestinale et gastro-entérite à J 4	non

Tableau I : Résumé clinique

N° patient Sexe Age	Diagnostic	Poids	TRAITEMENT PAR LE TP 5				Tolérance	Infections sous traitement
			début	fin	durée (semaines)	posologie		
7. MEN. J. M 11 ans	ataxie télangiectasie	21 kg	27/05/81	27/07/81	9	10 mg/j 14 jours 10 mg x 3/sem	bonne	bronchite
8. CAR.P. M 8 mois	déficit comb. sévère avec bécégite chr.	9,5 kg	14/10/81	14/11/81	4	10 mg/j 32 jours	bonne	bécégite chronique
9. BRE. S. F 8 ans	ataxie télangiectasie	20 kg	20/10/81	24/02/82	18	10 mg/j 16 jours 10 mg x 3/sem 6 sem. 10 mg/sem	bonne	non
10. COU. D. M 3ans1/2	ataxie télangiectasie	16,5 kg	10/11/81	05/05/82	25	10 mg/j 14 jours 10 mg x 3/sem 18 sem. 10 mg x 2/sem	bonne	bronchite infect. ORL diarrhée
11. AMS J. M 6 sem.	Di George incomplet	3 kg	15/01/82	19/07/82	26	3 mg/j 16 jours 3 mg x 3/sem 7 sem. 4 mg x 3/sem	bonne	non
12. BRU. P. M 7ans1/2	ataxie télangiectasie	18,5 kg	15/03/82	28/06/82	15	10 mg/j 15 jours 10 mg x 3/sem	bonne	non
13. HUR. T. M 4 ans	déficit en Ig A	15,2 kg	29/03/82	21/06/82	12	10 mg/j 15 jours 10 mg x 3/sem	bonne	non

Tableau I : Résumé clinique (suite)

Tableau II : Thérapeutiques associées

DOSSIER N°	ROL.A 1	AIT.A 2	BOU.I 3	MEN.L 4	DUC.J 5	ARN.J 6	MEN.J 7	CAR.P 8	BRE.S 9	COU.D 10	AMS.J 11	BRU.P 12	HUR.T 13
Chirurgie					X						X		
Splénectomie		X											
Transplantation								X					
Corticoïdes	X	X		X	X								
Gammaglobulines	X	X	X	X	X			X			X		
Vaccin						X		X		X	X		
Immunoglob. spéc.				X	X			X					
Chimiothérapie		X											
Antibiotiques	X	X	X	X	X		X	X		X		X	X
Antifongiques				X	X	X	X	X		X			
Antituberculeux		X		X				X					
Bactrim*	X		X	X	X	X		X			X		
Métronidazole				X									
Cimétidine				X									
Désensibilisation spéc.													X
Cromoglycate de sodium													X
Kétotifène													X

* *Sulfaméthoxazol + triméthoprime*

Tableau III : Immunité humorale : immunoglobulines sériques

PATIENT	TRAITEMENT PAR TP5 (semaine)	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'IMMUNOGLOBULINES				
			G (g/l)	A (g/l)	M (g/l)	D (g/l)	E (UI/ml)
ROL. A.		Jan. 8/81	12.9	0.17	2.4	< 0.02	326
	8	Mar. 24	5	0.12	2.3		106
1	13	Apr. 30	6	0.14	2.4	< 0.02	
	14	May 5					124
	15	May 18	5.24	0.16	1.87	< 0.02	
		Jul. 31	7.36	0.05	1.07	< 0.02	54
AIT A.		Jan. 14/81	4.13	0.21	0.32		< 5
	9	Apr. 8	4.43	0.41	0.62	0.04	
2	20	Jun. 24	3.23	0.28	0.16	< 0.02	
		Sep. 22	3.7	0.31	0.23	0.02	
BOU. I.		Feb. 4/81	6.76	0.06	0.16	< 0.02	11
	11	May 5	11	0.07	0.09	< 0.02	34
3	15	Jun. 5	8.82	0.07	0.20		12
	17	Jun. 15	7.7	0.06	0.16	< 0.02	< 10
		Nov. 4	11.6	0.12	0.14		< 10
MEN. L.		May 22/80	12.9	3.78	0.32	< 0.02	
		Apr. 7/81	7.99	2.2	0.28		
		Apr. 17					150
4							
	4	May 27	9.1	1.9	0.36	0.29	160
	9	Jul. 20	10.3	1.99	0.14	0.37	270
		Sep. 14	9.25	1.79	0.38	0.20	550

Tableau III : Immunité humorale : Immunoglobulines sériques (suite)

PATIENT	TRAITEMENT PAR TP5 (semaine)	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'IMMUNOGLOBULINES				
			G (g/l)	A (g/l)	M (g/l)	D (g/l)	E (UI/ml)
DUC. J.		Apr. 28/80	15.3	1.52	0.5	1.52	> 1000
		Jun. 30/80					2220
		May 12/81	19.29	2.46	0.87	0.90	127
5	2	May 27	19.6	2.2	0.99	0.85	290
		Jan. 8/82	13.3	1.38	1.57	1.1	270
ARN . J.		May 20/81	10	0.12	0.89	< 0.02	
	2	Jun. 5	5.46	0.29	1.34		< 10
6	6	Jul. 1	3.86	0.39	0.76	< 0.02	< 10
	9	Jul. 28	4.20	0.28	0.70	< 0.02	< 10
	17	Sep. 17	3.50	0.09	0.75	< 0.02	< 10
	26	Nov. 19	5.66	0.27	1.64		< 10
MEN. J.		Feb. 4/80	10.43	4.96	5.66	0.03	5
		May 25	8.90	6.16	6.04	0.20	
	2	Jun. 9	8.8	5.65	5.92	0.38	
7	9	Jul. 27	10.6	5.51	6.2	0.47	17
CAR. P.		Aug. 27/81	3.12	0.02	0.32		
		Sep. 29/81	1.73	< 0.02	0.24	< 0.02	
		Nov. 25	2.22	< 0.02	0.35		
8		Dec. 10	3.31	0.02	0.57	< 0.03	
		Jan. 6/82	3.51	0.09	0.55		
BRE . S.		Oct. 12/81	22.5	< 0.02	3.5	0.38	< 10
	3	Nov. 9	20.55	< 0.02	3.74	0.85	
9	8	Dec. 17	22.1	< 0.02	3.66	1.08	< 10
	19	Feb. 24/82	25.75	< 0.02	3.14	1.1	< 10
		May 5	25.9	< 0.02	3.8	0.8	14

PATIENT	TRAITEMENT PAR TP5 (semaine)	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'IMMUNOGLOBULINES				
			G (g/l)	A (g/l)	M (g/l)	D (g/l)	E (UI/ml)
COU . D.		Jun. 4/81	9.72	0.15	2.01		
		Nov. 2	13.5	< 0.02	1.39	0.26	< 10
10	2	Nov. 24	12.60	0.10	1.15		
	12	Jan. 29/82	10.0	0.14	1.05		
	26	May 5	12.5	< 0.02	2.16	0.40	11
AMS J.		Jan. 11/82	4.27	0.12	0.68	< 0.03	< 10
11	4	Feb. 12	1.82	0.34	1.5	< 0.02	10
	10	Mar. 24	4.44	0.06	0.40	< 0.03	
	26	Jul. 19	3.04	0.31	0.41	< 0.02	22
BRU . P.		Jan. 21/82	6.30	< 0.02	2.27	0.04	< 10
		Feb. 1	8.20	0.02	2.7	0.03	< 10
		Feb. 9	6.21	< 0.02	2.39		< 10
12		Mar. 15	7.7	< 0.02	2.18	0.02	< 10
	2	Mar. 29	7.1	0.07	2.28	0.08	11
	8	May 10	9.5	< 0.02	2.49	0.02	11
HUR. T.		Sep. 30/81	9.15	< 0.03	1.89		1000
		Feb. 10/82	5.89	0.02	1.27	0.03	500
13	2	Apr. 14	7.8	0.10	1.93	0.10	640
	12	Jun. 21	8.80	0.12	1.88	0.10	460

Tableau IV : Immunité humorale : fonction anticorps

PATIENT	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'ANTICORPS Polio 1,2,3			Tet (UI/ml)	Coq	allo A	allo B	EBV VCA	EBV EA	EBV EBNA	CMV	Complément	AUTO-ANTICORPS COOMBS	AUTO-ANTICORPS RAI	AUTO-ANTICORPS FAN	AUTO-ANTICORPS Latex	AUTO-ANTICORPS WR	AUTO-ANTICORPS DNA
ROL.A.	JAN 7/81	0	0	0		< 10			<5	<5	< 5								
	JAN 22	4	4	0	+ 0.1		16	16											
1	JAN 27	0	4	0		< 10						0		0	°	0	0	0	
	JAN 30																		
	MAR 24	0	4	0		< 10						0							
	MAY 7													°	0	°	°	°	
	JUN 18																		
	JUL 2								40	<5	20								
	AUG 4						4	1											
	NOV 30	4	4	0	+ >0.1														
	DEC 7					20	2	1											
	JAN27/82	8	4	0			2	1											
AIT.A.	JAN20/81	4	8	0	+ 0.1							20							
	FEB 2																		
	FEB 17				+ >1	10		16						°	0	°	°	°	
2	MAR 30													°	0	°	°	°	
	APR 19																		
	JUN 10																		
	JUL 16																		
	JUL 19																		
BOU.I.	NOV11/80																		
	DEC 21							0											
3	JAN 28				+ 0.1	< 10							42%						
	FEB 13																		
	FEB 18				+ >1	10		16											
	FEB 20																		
	FEB 27																		
	MAR 6																		
	MAY 29																		
	JUN 4				+ >0.01	< 10													
	JUN 19																		
	DEC 18																		
	JAN6/82													0	0	°	°	°	0

Tableau IV : Immunité humorale : fonction anticorps (suite)

PATIENT	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'ANTICORPS Polio 1,2,3			Tet (UI/ml)	Coq	Allo A	Allo B	EBV VCA	EBV EA	EBV EBNA	CMV	Complément	AUTO-ANTICORPS Coombs	AUTO-ANTICORPS FAN	AUTO-ANTICORPS WR Latex	AUTO-ANTICORPS DNA
MEN.L.	APR 7/81	0	0	0	0		0							°	°	0 0 0	11
	APR 30								1280	5	<5	0					
4	MAY 25	8	4	4	>0.1	10											
	AUG 15																
	SEP 14								320	<5	<5	0					
DUC.J.																	
	MAY 12/81	4	32	128	>1			64	2560	320	40	0					
	MAY 27	0	8	16	>1							0					
5	JUN 2					40		64									
	JUL 10																
	DEC 30	0	20	0													
	JAN 13/82				>1	40		128	2560	320	80	0					
ARN.J.																	
	MAY 21/81																
6		0	64	0													
	DEC 16																
	MAR 15/82	4	32	0	>1	1280	16	32					64 (C')	0	°	0 0 0	14
MEN.J.	FEV 6/80								1280	5	40						
	MAY 25/81	0	4	0	+<0.01			32					67 (C')	0	0	° 0 0	11
	JUN 9	0	16	0	+<0.01	10										0	
7																	
	JUL 27																
CAR.P.	APR 9/81				+>0.01	<10											
	SEP 29							4	40	<5	<5						
	OCT 14																
8	OCT 21	4	8	0	+>0.1	<10											

Tableau IV : Immunité humorale : fonction anticorps (fin)

PATIENT	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'ANTICORPS Polio 1,2,3			Tet coq (UI/ml)	allo A	allo B	EBV VCA	EBV EA	EBV EBNA	CMV	Complément	AUTO-ANTICORPS COOMBS	FAN	RAI	WR	Latex	DNA
BRE.S.	OCT 12	32	256	256	+ 0.01	< 10					20							
	OCT 20																	
9	NOV 4	32	128	128		< 10					20							
	NOV 18					< 10		2560	160	5								
	DEC 16	8	512	256				2560	320	80								
	FEB 24	32	64	64		< 10		2560	320	40								
	MAY 5												0	°	0	0	0	13
COU.D.	NOV 4/81	0	16	4	+>0.1	< 10	512	2560	20	5		50(C')	°	°	0	°	°	
	NOV 10																	
10	JAN 29						2											
	MAY 5	8	128	16		640	8	2560	40	40			0	°	0	0	0	13
AMS.J.																		
	JAN 15/82					4	4											
	FEB 2																	
11	MAR 24					4	2						0	°	°	0	0	
	JUL 19	4	0	0	+>0.01	40	32	8					0	0				
BRU.P.	JAN 20/82	16	32	8		80	64	1280	40	40			0	0	0	°	°	
	MAR 15																	
12	MAY 10	64	32	8				1280	20	40		130%	0	0	0	0	0	12
	JUN 28																	
HUR.T.	FEB 10	4	16	0		80	128	< 5	< 5	< 5			°	°	°	0	0	
	MAR 29																	
13	APR 14																	
	JUN 21											140%	0	0	0	0	0	12

Tableau V : Immunité cellulaire : lymphocytes et sous-populations lymphocytaires

Patient TT par TP5 (semaine)	Date du Prélèvement	Numération des lymphocytes (/mm³)	MARQUEURS DES LYMPHOCYTES T ET B																	
			%	E^+ N	%	T3 N	%	T4 N	%	T8 N	%	T6 N	%	M1 N	Ia %	T4/T8	Ig de surface %	N
ROL . A .	Jan. 9/81	1 000	9	90														
	Jan. 30	1 200			14	170	14	170	12	140	19	230	26	310	80	1.2	11	130
	Jan. 31 — — —																	
1	Feb. 14	950																
2	Mar. 2	2 800	16	450														
4	Mar. 9	1 100																
5	Mar. 12				48		18		23		23				80	0.8		
12	Apr. 24	1 200	12	140													11	130
13	May 4	1 600			16	260	6	100	7	110	0					0.9		
19	Jun. 15	560																
	Jun. 18						7	40	2	10						3.5		
	Jun. 19 — — —	660																
	Jun. 22	770																
	Jun. 24	2 280	24	550													11	250
	Jul. 15	760	15	110														
	Sep. 9	940	34	320													3.5	30
	Oct. 23	1 400			13	180	4	60	49	700	0					0.1		
	Jan. 27/82	700			13	90	9	60	39	270	0						2	15
	May 19	800	9	70	13	100												
AIT A.	A. Jan. 16/81	700	50	350														
	Feb. 2 — — —	600																
2	Feb. 17	900																
2	Mar. 3	450																
4	Mar. 17	250																
6	Apr. 8	1 790																
9	May 5	4 560																
13	Jun. 3	3 100																
17	Jul. 8	1 890																
22	Jul. 16 — — —																	
	Jul. 22		41															

Tableau V : Immunité cellulaire : lymphocytes et sous-populations lymphocytaires (suite)

Patient TT par TP5 (semaine)	Date du prélèvement	Numération des lymphocytes (/mm^3)	MARQUEURS DES LYMPHOCYTES T ET B																	
			%	E^+	N	%	$T3_N$		%	T4	N	%	T8	N	% T6	% M1	La %	T4/T8	Ig de surf. %	N
BOU.. I.	Dec. 9/80	2 500	22		550	21		520	8		200	15		375	0	47	62	0.5	0		
	Dec. 15	3 000	35		1050															
3	Jan. 9/81	2 000	22		440															
	Feb. 4/81	950	29		275															
	— — — Feb. 18	1 000																		
2	Mar. 3	900	22		200														1	
12	May 4	6 700	26		1750	31		2080	0			31		2080	0				0	
17	Jun. 17	2 300	43		990														0	
	Jun. 19																			
	Dec. 18	2 220				56		1230	18		400	29		640						
	Dec. 21	1 610	58		900	61		980											0	
MEN.. L.	May 26/80		47																	
	Jun. 26	1 000				52		520	32		320	28		280		52	17	1.2		
	Apr. 13/81	800	63		500														8	60
4	Apr. 29	2 400							0			29		700						
	— — — Apr. 30	1 700																		
4	May 27	1 000				19		190	0			17		170				0		
5	Jun. 9	1 300																		
11	Jul. 20	1 500																	8	120
	— — — Aug. 15																			
	Aug. 19	800																		
	Sep. 16	800	46		370	65		520	16		130	55		440			1.5	0.3	11	88
	Dec. 4		74			58													0	
DUC.. J.	Jun. 18/80	370	32		120	22		80	8		30	9		35		57	41	0.9	20	70
	Jan. 3/81	970																		
5	Feb. 11		51																15	
	Apr. 8					28			7			24							20	
	— — — May 12	2 850																		
2	May 25	2 300	43		990	10		230	8		180	2		45				4	10	230
4	Jun. 11	1 770																		
7	Jun. 30	980																		
	— — — Jul. 10																			
	Jul. 16								2			14								
	Nov. 23		49			49														

Tableau V : Immunité cellulaire : lymphocytes et sous-populations lymphocytaires (suite)

Patient TT par TP5 (semaine)	Date du prélèvement	Numération des lymphocytes (/mm³)	MARQUEURS DES LYMPHOCYTES T ET B																	
			E+		T3		T4		T8		T6		M1		Ia		T4/T8	Ig de surf.		
			%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			%	N	
ARN .. J.	May 7/81	3 350	45	2250	17	850	11	550	4	200							2.8	17	850	
	May 20	4 500	38	1700	11	500					6	270	43	2150	9			13	600	
6	May 21																			
2	Jun. 10	5 000	30	1500			29	1450	16	800	10	500	13	650			1.8	11	550	
4	Jun. 18	4 000			15	600	10	400	9	360	1	40	1	40			1.1			
6	Jul. 1	3 850	46	1770	16	620	15	580	10	390	< 1		< 1				1.5	12	450	
10	Jul. 27	5 350			40	1800	40	1800	32	1440			43	1940			1.25			
17	Sep. 16	7 350	38	2470	32	2080	26	1690	10	650	5	325					2.6			
26	Nov. 18	6 550	41	2690	58	3800	55	3600	3	200	0		32	2100			18	29	1900	
	Dec. 16																			
	Mar. 17/82				34													12		
	Mar. 24				46		40		4		0		2				10			
MEN.. J.	Feb. 2/80	6 100	61	3720														1		
	Jan. 30/81	2 170																		
7	May 25	1 000	48	480	32	320	32	320	0								> 10	0		
2	Jun. 9	2 250																		
	Jun. 11	5 190																		
9	Jul. 27	3 600	61	2200	46	1650	40	1440	6.5	230							6	0		
CAR .. P.	Sep. 28/81	3 700	3															52		
	Oct. 14	6 400																		
8 12	Oct. 26				7		1		3		1		15		59					
2	Oct. 30	3 800	1		< 1													52		
4	Nov. 14																			
	Dec. 2	5 050																		
	Dec. 11		3		0													35		
	Dec. 18				0													17.5		
	Dec. 23				0															

Tableau V : Immunité cellulaire : lymphocytes et sous-populations lymphocytaires (suite)

Patient TT par TP5 (semaine)	Date du prélèvement	Numération des lymphocytes (/mm³)	MARQUEURS DES LYMPHOCYTES T ET B																			
			%	E^+	N	%	T3	N	%	T4	N	%	T8	N	%	T6	N	%	M1	N	Ia %	T4/T8	Ig de surf. %	N
BRE.. S.	Oct. 14/81	470	29		140	22		100	11		50	3		15								3.7	1.5	
	Oct. 20																							
9 2	Nov. 5					6			<1			4										0		
8	Dec. 17	900				27		240	21		190	19		170								1.1		
19	Fev. 24/82	1 200				30		360	22		260	17		200								1.3	1.5	
	May 5								17			14										1.2	4	
COU.. D.	Nov. 3/81	1 620	61		1000	41		670	12		200	37		460								0.3	2	
	Nov. 10																							
10 2	Nov. 24	800				37		300															2	
12	Janv. 29/82	1 500				38		570	16		240	16		240								1		
26	May 5	2 150	74		1600				18		390	25		540								0.7	<1	
	Sept. 20					51			19			24												
AMS J.	Jan. 11/82	4 700				31		1460	33		1550	13		610	3		140					2.5	33	1550
	Jan. 15																							
11 3	Feb. 8	1 700				7		120	7		120	5		85	0							1.4	11	190
4	Feb. 12	2 000				4		80															13	260
9	Mar. 24	3 200				28		900	18		580	10		320	0							1.8	19	600
10	Mar. 29	4 300																						
26	Jul. 19	3 220				30		960	31		990	13		380	5		160					2.4	22	700
BRU.. P.	Jan. 21/82	800				72		580	30		240	67		540	<1							0.4	4	30
	Feb. 9	1 700																						
12	Mar. 15	1 950																						
2	Mar. 29	1 300																						
8	May 10	2 600							28		730	62		1610								0.5	3	80
15	Jun. 28	1 340				64		860	20		270	50		670								0.5	<1	
HUR. T.	Feb. 10/82	3 750				64		2400	35		1300	27		1000	0							1.3		
	Mar. 29																							
13 2	Apr. 14	3 300				69		2300															4	130
12	Jun. 21	2 440				52		1270	35		850	20		490								1.7	12	290

Tableau VI : Immunité cellulaire : fonction lymphocytaire

Patient Traitement par TP 5 (semaine)	Date du prélèvement	Réponses prolifératives* NS	PHA	PWM	CON A	AG (tétanos) NS	AG (tétanos) S	Réaction mixte lymphocytaire	Cytotoxicité à médiation cellulaire	Génération de plasmocytes (PWM Ig totales
ROL. A.	Sep. 11/80							10 (69)	0**	0
	Jan. 9/81	0.7 (1.7)	16 (34)	1 (55)	5 (78)	0.2(13)	0.4(9.3)	N T		
1	Jan. 30 — — —									
2	Feb. 18	2.6 (4.6)	18 (102)	N T	10 (94)	3.6(1.7)	4.2(26)	N T	0**	
5	Mar. 4									
13	Apr. 24	0.8 (0.4)	13 (78)	N T	N T	0.6(0.6)	0.6(7)	20 (197)		
	Jun. 19 — — —									
	Jun. 24	3.5	5.8 (56)	N T	N T	0.5	1.3	18 (72)		
	Jan. 27/82	0.5 (0.9)	1.1 (18)							
AIT A.	Jan. 16/81	0.9 (0.9)	97 (69)	39 (37)	76 (102)	0.3	1.3	20 (24)	N T	N T
2	Feb. 2 — — —									
	Jul. 16 — — —									
	Jul. 22	1.2 (1.7)	11 (66)	17 (13)	11 (56)	1.5	1.3			
	Jan. 9/81							1.1 (29)		
BOU.. I.	Feb. 4/81	3.2 (1.5)	3.7 (45)	1.7 (22)	2.7 (30)	0.6 (0.8)	0.7 (35)	N T		0
	Feb. 18 — — —									
3 4	Mar. 4									
7	May 5	0.4 (0.3)	6 (83)	1.0 (65)	0.3 (186)	0.2 (0.6)	0.3 (14)	6 (39)	0	
17	Jun. 17	0.5 (1.2)	2.5 (61)	0.6 (22)	0.9 (25)	0.3	0.5	1.6 (19)		
	Jun. 19 — — —									
	Nov. 4	0.1 (0.1)	1.2 (47)	0.2 (2)	0.1 (10)	0.1 (0.1)	0.1 (5)	1.9 (10)		
	Dec. 21	0.4 (1.3)	0.9 (47)	0.9 (36)	0.9 (58)					

* En x 10^3cpm (réponse du témoin entre parenthèses)

** Absence de prolifération en culture (ininterprétable)

Tableau VI : Immunité cellulaire : fonction lymphocytaire (suite)

Patient Traitement par TP 5 (semaine)	Date du prélèvement	Réponses prolifératives NS	PHA	PWM	CON A	AG(tétanos) NS	AG(tétanos) S	Réaction mixte lymphocytaire	Cytotoxicité à médiation cellulaire	Génération de plasmocytes (PWM) Ig totales
MEN .. L.	Apr. 13/81	0.3 (0.4)	97 (88)	23 (29)	20 (80)	N T		6.5 (35)	0**	0
	Apr. 30 — —									
4 4	May 27	0.5	16 (38)	0.4 (4.5)	3.8 (35)	0.9(1.2)	0.7(9)	8 (62)	0**	
15	Jul. 20	0.5	37 (97)	N T	N T	2.3				0
	Aug. — —									
	Sep. 18	0.3	20 (70)	11 (30)	16 (30)	0.3	1.6			
DUC .. J.	Jun. 25/80	1.2 (1.8)	2.8 (86)	1.3 (26)	1.2 (65)	2.1 (1.4)	2.1 (9)	2.8 (10)	N T	1.3 (48.6)
	Feb. 11/81									
5	May 12 — —									
2	May 25	0.5 (1.9)	0.6 (58)	0.8 (19)	0.5 (45)	0.4 (1.2)	0.6 (9)	3 (62)		2.2 (16.2)
	Jul. 10 — —									
	Jul. 15	0.6 (0.9)	0.9 (80)							0 (0.9)
	Jan. 13/82	0.4 (0.8)	1.5 (30)	1.3 (16)	1.4	0.9 (1)	0.8 (35)	Cand.		
ARN .. J.	May 4/81	4 (0.3)	225 (83)	N T	N T			N T		3.6
	May 21 — —	1.1 (0.5)	88 (56)	13 (20)	36 (26)	2.4(0.3)	1.5(4)	8.9 (56)		
6 2	Jun. 5							22 (60)		12.6(3.6)
4	Jun. 18	1.1 (1.2)	51 (61)	11 (22)	20 (25)					
6	Jul. 1	2.5 (0.7)	61 (88)	7.7 (19)	37 (72)	2.2(0.8)	13(31)	N T		0 (1.3)
10	Jul. 27									0 (19.8)
26	Nov. 18 — —	0.5 (0.4)	29 (65)	10 (13)	25 (48)	4 (0.3)	3(4)	42 (38)		
	Mar. 17/82	1.7 (2)	86 (62)	20 (24)	21 (43)	3.7 (0.4)	21 (26)	23 (18)	46 (30)	
MEN .. J.	Feb. 4/80	0.1	4.8 (49)	0.4 (14)	1.2 (47)					0
— —	May 25/81 —	1.9 (1.9)	3.5 (58)	1.5 (19)	2.1 (45)	3.3(1.2)	6(9)	10 (62)	47 (36)	
2	Jun. 10	0.8 (0.7)	0.7 (5)	0.2 (0.9)	0.9 (1.4)	2.4(0.8)	10(3)	4.6 (17)	70 (42)	
7 9	Jul. 27	0.5	10	3.3	4	2.4	9			

Tableau VI : Immunité cellulaire : fonction lymphocytaire (suite)

Patient Traitement par TP 5 (semaine)	Date du prélèvement	Réponses prolifératives NS	PHA	PWM	CON A	AG(tétanos) NS	AG(tétanos) S	Réaction mixte lymphocytaire	Cytotoxicité à médiation cellulaire	Génération de plasmocytes (PWM) Ig totales
CAR .. P.	Sep. 2/81	0.9 (0.4)	0.7 (40)	0.2 (6)	0.2 (8)	2.3 (1.5)	1.2(1.8)	9 (8)	in.**	0
8	Oct. 14 – –									
2	Oct. 30	0.4 (0.1)	0.2 (118)	0.2 (33)	0.1 (68)	N T	N T			
4	Nov. 14 – –									
	Dec. 11	0.2	0.3 (73)	0.3 (25)	0.1 (125)					
BRE .. S.	Oct. 14/81	0.3 (0.3)	4.5 (37)	1.5 (5)	5.1 (27)	1.5(0.8)	1.3(7.5)	5.7 (27)	in.**	
	Oct. 20 – –									
9 2	Nov. 4	0.1 (0.1)	2.3 (47)	0.9 (2)	4 (10)	0.1	0.1			
8	Dec. 16	0.1	7.7 (3)	4 (3.4)	5 (4)	0.5(0.1)	0.7(0.8)	2 (11)	in.**	
19 – –	Fev. 24/82 –	0.8 (1)	6.5 (40)	2.8 (13)	5 (40)	0.8 (0.3)	0.9 (22)	6 (10)		
	May 5					1 (1)	2.8 (30)	N T		
COU .. D.	Jun. 6/81	0.7	3 (39)	2 (40)	7 (48)	N T	N T	N T		
	Nov. 2	0.5	22	7	4.3	0.6(0.1)	0.8(2.5)	3 (10)		
10	Nov. 10 – –									
2	Nov. 24	0.2	21	4.3	14	0.3	1.2	41	50 (60)	
12	Jan. 29/82	0.8 (1)	25 (41)	7.5 (20)	34 (50)	0.8 (2.4)	12 (1.7)	3.7 (0.3)		
26	May 5					1 (1)	9 (30)	25 (17)	13 (47)	
AMS J.	Jan. 11/82	3.9 (0.2)	42 (30)	N T	N T		N T	24 (16)	in.**	12.0
	Jan. 15 – –									
11 4	Feb. 12	1.8 (0.3)	12 (9)	N T	N T		N T			
9	Mar. 24	1.2 (1)	62 (72)	N T	N T	2.5 (2.3)	2.6 (8) cand.	27 (16)		
12	Apr. 9	0.9 (0.5)	42 (21)	N T	N T	1.8 (1.8)	12 (44)	15 (19)		
26	Jul. 19 – –	0.7 (0.5)	104 (104)	14 (39)	38 (49)	0.6 (0.5)	4.4 (7.5)	N T	in.**	0

Tableau VI : Immunité cellulaire : fonction lymphocytaire (suite)

Patient Traitement par TP 5(semaine)	Date du prélèvement	Réponses prolifératives										Réaction mixte lympho-cytaire	Cytoto-xicité à média-tion cellulaire	Génération de plasmo-cytes (PWM)
		NS		PHA		PWM		CON A		AG(tétanos)				
										NS	S			Ig totales
BRU. P.	Jan. 21/82	0.1	(2.8)	2.8		1.1		2.4		0.6	0.3	2.3 (10)	in.	
12	Mar. 15 — —													
8	May 10	0.5	(0.7)	70	(186)	5.7	(32)	0.9	(126)	35 (1)	7 (24)			
15	Jun. 28 — —	0.3	(0.4)	32	(53)	27	(10)	21	(30)					
HUR. T.	Feb. 10/82	0.3	(2.2)	75	(32)	26	(14)	47	(20)	0.4 (0.3)	28 (7.2)	N T	N T	
13	Mar. 29 — —													
2	Apr. 14	0.3	(1.3)	80	(114)	30	(25)	26	(70)	1.7 (0.8)	15 (1.8)			
12	Jun. 21 — —	1	(0.8)	151	(189)	40	(29)	177	(105)	1.8 (1.5)	28 (27)			

Patient	Date du prélèvement	Hb (g %)	Hte (%)	GB (x 10^3/mm^3)	Neutro. %	Eosino. %	Baso. %	Lympho. %	Mono. %	Plaquettes (x 10^3/mm^3)	Protéines tot.(g/l)	Bilirub. (µmol/l)	Pase alc. (nkat/l)	SGOT (nkat/l)	SGPT (nkat/l)
1. ROL. A.	JAN 22 /81												1050	350	400
	JAN 29	12	36	6.3	77	0	0	16	7	270	63	3			
	JAN 30														
	FEB 16	9.4	27	10.4	88	0	0	10	2	330	64				
	MAR 02	11.6	34	11.2	73	0	0	25	2	460	65	6	1280	600	360
	MAR 26	11.4	34	10.6	81	1	0	11	2	450					
	APR 15	12.8	39	14.8	83	0	0	13	4	400	57				
	MAY 08	9.9	28	5.8	76	0	0	14	10	390	54		1230	760	1440
	JUN 05	8.1	23	6.1	91	0	0	7	2	415			2350	1120	2200
	JUN 19										55		2210	950	1140
	JUN 22												3570	620	1240
	JUL 02												1630	330	360
	NOV 30														
2. AIT A.	JAN 30 /81	10.2	32.9	2.4	57	0	1	34	8	25	47	15	2520	360	550
	FEB 02														
	FEB 17	10.6	33.3	1.9	47	0	1	48	4	35	52				
	MAR 03	10.9	33.5	2.5	70	0	0	18	12	55					
	MAR 17	10.7	33.5	3.1	88	0	0	8	4	80					
	APR 08	12.1	36.7	8	80	0	0	17	3	190	56		1710	290	700
	MAY 05	12.2		8	31	1	2	57	9	125					
	JUN 03	11.3		8.8	47	0	1	35	17	200	57				
	JUN 24	9.3	28.5	7.1	38	1	0	60	1	280					
	JUL 16														
	JUL 27	10.7	33.3	4.2	51	0	1	45	3	125	47				
3. BOU. I.	FEB 13 /81										61	6	3610	3010	2390
	FEB 18														
	FEB 20	10.1	30	1.6	23	3	1	64	9	350		7		1270	2340
	MAR 06	9	29.1	2.4	50	5	0	31	8	410		8		1330	1220
	MAR 31	11.3	35.4	4.5	23	2	0	71	4	165					
	MAY 29										69		2570	2690	3130
	JUN 04													4660	3240
	JUN 19	10.5	30.8	4.5	46	0	1	51	2	510	68	6			

Tableau VII : Tolérance biologique

Patient	Date du prélèvement	Hb (g %)	Hte (%)	GB (x 10^3/mm^3)	Neutro. %	Eosino. %	Baso. %	Lympho. %	Mono. %	Plaquettes (x 10^3/mm^3)	Protéines tot.(g/l)	Bilirub. (µmol/l)	Pase alc. (nkat/l)	SGOT (nkat/l)	SGPT (nkat/l)
4. MEN. L.	APR 27 /81	11.9	34.2	9.3	64	14	2	19	1	25	65	8	3530	360	260
	APR 30														
	MAY 04										74	6	3330	370	260
	MAY 10	9.7	28.6	8.1	61	23	0	12	4	25					
	MAY 18												2510	278	181
	MAY 26	9.5	28.1	5.2	54	20	1	25	0	40					
	JUN 06	12.7	37.7	5.2	54	18	0	18	10	40					
	JUN 09	13.2	39.7	6.9	59	16	2	19	4	15					
	JUL 20	12.2	36	5.1	58	11	0	29	2	15					
	AUG 15														
	AUG 19	11.5		1.9	12	26	1	40	5	10					
	SEP 14	11.2	33	9.7	83	1	0	8	8	45					
5. DUC. J.	MAY 10 /81	10.6	34	8.9	43	5	1	32	19	275	70		2730	920	720
	MAY 12														
	MAY 25	10.2	32	7.6	51	6	2	30	11	125					
	JUL 10														
	DEC 30												2520	710	600
6. ARN. J.	MAY 21 /81	12	34.4	11.5	22	12	1	46	19	250	61				
	JUN 02	13	39.4	8	27	9	4	49	15	240	61				
	JUN 18	8.8	26.5	12.4	51	10	0	32	7	330	61		2560	460	440
	JUL 27	10.5	31	9.9	23	12	0	54	11						
	SEP 16	11.8	33	11.3	12	11	0	65	12						
	NOV 18	10.5	34.2	14.9	42	9	0	44	5						
	DEC 16														
	MAR 15 /82										77			490	240
7. MEN. J.	MAY 25 /81	11.4	33	14.6	78	2	0	7	11	670	76				
	MAY 27														
	JUN 09	10.2	34	14.9	67	4	0	15	10	610	77			460	480
	JUL 27	9.6	31.3	11.2	56	7	1	32	4	570	73		4310	520	650

Tableau VII : Tolérance biologique (suite)

Patient	Date du prélèvement	Hb (g %)	Hte (%)	GB (x 10^3/mm^3)	Neutro. %	Eosino. %	Baso. %	Lympho. %	Mono. %	Plaquettes (x 10^3/mm3)	Protéines tot.(g/l)	Bilirub. (µmol/l)	Pase alc. (nkat/l)	SGOT (nkat/l)	SGPT (nkat/l)
8. CAR. P.	OCT 14 /81	9.3	31.5	16	51	3	0	40	6	880			1970	520	340
	OCT 21												1940	670	480
	OCT 28												1820	430	290
	OCT 30		28.4	19	61	1	0	20	18	400					
	NOV 04												1600	390	250
	NOV 11												1820	600	380
	NOV 14														
	DEC 02	4.7	29.8	13.3	52										
9. BRE. S.	OCT 12 /81	12.6	39.4	7.8	88	0	0	6	6	475					
	OCT 20														
	NOV 04												2250	500	490
	DEC 16	12.5	39.5	9.2	79	4	1	9	6	445					
	FEV 24 /82	12.0	36.4	9.1	76	1	1	13	9	500			2280	510	450
	MAY 05													580	410
10. COU. D.	JUN 06 /81	12.0	35.1	8.1	60.5	2	0	27.5	10						
	NOV 03	11.5	35.3	9	64	1	0	18	17		69				
	NOV 10														
	NOV 24			7.0				11.5							
	JAN 24 /82			8.1	59	5.5		19							
	MAY 05										87		2420		
11. AMS J.	JAN 04 /82	8.9	28.1	8.2	40	6	1	44	9						
	JAN 11	9	31.2	9.6	40	4	0	49	7	180	68				
	JAN 15														
	FEB 01	14.5	44.5	18.9	71	0	0	25	4	270	55		3680	440	330
	FEB 11	9.6	29.8	10.8	65	1	0	19	12	165	57				
	MAR 23	10.3	31	6.7	38	9	0	48	5	180	60	6	5200	660	380
	MAR 29	9.6	29	9	45	5	0	37	13						
	JUL 19	11.6	34.1	8.7	59	2	0	37	2	274					

Tableau VII : Tolérance biologique (suite)

Patient	Date du prélèvement	Hb (g %)	Hte (%)	GB (x $10^3/mm^3$)	Neutro. %	Eosino. %	Baso. %	Lympho. %	Mono. %	Plaquettes (x $10^3/mm^3$)	Protéines tot.(g/l)	Bilirub. (µmol/l)	Pase alc. (nkat/l)	SGOT (nkat/l)	SGPT (nkat/l)
12. BRU. P.	JAN 20 /82	12.2	38.3	4.2	70	1	1	20	8	350	65	8	3840	430	380
	FEB 09	12.4	38.8	5.3	60	3	1	32	4						
	MAR 15	13.1	38.4	7.8	70	1	2	25	2	465				410	350
	MAR 29	13.1	38.6	5.6	67	9	1	23	0	375					
	MAY 10	13.5	40	7	56	2	1	37	4	355	63				
	JUN 28														
13. HUR. T.	FEB 10 /82	12.9	37.8	7.2	31	6	1	51	10	420	61		2010	500	280
	MAR 29	13	37.4	9	54	1	0	37	8	430					
	APR 14										63		2280	440	280
	JUN 21	13.7	41.9	11.6	71	0	1	21	7	293	71		2400	480	260

Tableau VII : Tolérance biologique (fin)

Tableau VIII: Evolution du rapport $OKT4^+$ / $OKT8^+$

Patient	Avant traitement		Pendant traitement		Après traitement	
ROL. A. N° 1	1.2	normal	0.8 à 4	excès T4	0.1	excès T8
ARN. J. N° 6	2.8	normal	1.1 à 18	excès T4	10	excès T4
AMS. J. N° 11	2.5	normal	1.4 à 2.4	normal	N T*	
HUR. T. N° 13	1.3	normal	1.7	normal	N T	
MEN. J. N° 7	> 10	excès T4	6	excès T4	N T	
BRE. S. N° 9	4.7	excès T4	1.1 à 1.3	normal	1.2	normal
BOU. I. N° 3	0.5	excès T8	0	excès T8	0.7	excès T8
DUC. J. N° 5	0.9	excès T8	4	excès T4	0.1	excès T8
COU. D. N° 10	0.3	excès T8	0.7 à 1	excès T8	0.8	excès T8
BRU. P. N° 12	0.4	excès T8	0.45 à 0.4	excès T8	N T	

* N T : not tested

ANNEXE

1. RESUMES DES OBSERVATIONS

2. PROTOCOLE DE L'ESSAI

1. RESUMES DES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

ROL. A. né le 13 août 1979

L'enfant A. ROL. ,connu dans le service depuis l'âge de dix mois,est porteur d'un déficit immunitaire combiné sévère associant un déficit de l'immunité cellulaire,avec notamment des intra-dermoréactions négatives et des proliférations en présence de mitogènes et d'antigènes effondrées, et un déficit de l'immunité humorale variable portant surtout sur les IgA avec une absence complète de fonction anticorps et une relative augmentation du nombre de lymphocytes B.A ce déficit s'ajoutent une dermite atopique eczématiforme apparue dès l'âge de 4 mois et un passé d'infections broncho-pulmonaires et ORL à répétition.Une pneumopathie à Pneumocystis carinii se développera pendant le traitement par le TP5.Celui-ci a été poursuivi pendant 20 semaines sans modification évidente de l'état immunitaire ou de l'évolution clinique.

Né de parents non consanguins,A. a 2 demi-soeurs plus âgées en bonne santé. Du côté maternel,une tante serait naine (achondroplasie) et des épisodes infectieux à répétition auraient été notés chez un oncle.Du côté du père, un oncle aurait fait un eczéma dans l'enfance.L'enfant est né à terme d'une grossesse normale,eutrophique (3,950 kg-52 cm-PC 37 cm).La période néonatale se déroulera sans problème.A 9 mois,croissance normale (10 kg-71 cm)

La vaccination par le BCG est pratiquée à 5 jours de vie par scarification, l'intra-dermoréaction à la tuberculine sera régulièrement négative.La vaccination par le DTcoq-polio buvable est faite à 4,6 et 9 mois,sans induire de pathologie iatrogène;un rappel en sous-cutané sera fait les 5 et 13 janvier 1981.Une vaccination par Pneumovax est pratiquée le 18 septembre 1980.

La petite enfance est marquée par deux ordres de problèmes :

1) *des infections à répétition dès l'âge de 2 mois et 1 semaine sous forme de bronchite,otites,laryngites,bronchiolites , nécessitant de nombreux antibiotiques.Un épisode majeur de bronchiolite en mars 1980 a entraîné une tachypnée importante.Une adénoïdectomie est pratiquée le 19 mai 1980 et sera suivie d'une infection intercurrente fébrile avec diarrhée et ascite,attribuée à une origine virale (l'anasarque étant peut-être lié à une entéropathie exsudative).*

2) *un eczéma qui débute à 4 mois de vie au niveau du visage et s'étend progressivement au tronc et à l'ensemble du corps.Cet eczéma est traité par de nombreuses pommades et applications dont certaines contenant des corticoïdes.Son extension et son caractère très suintant entraînent une hospitalisation en mai 1980.L'exsudation des conduits auditifs coexiste avec des otites purulentes fébriles.*

Un premier bilan biologique est réalisé en mai 1980,qui montre :

- *sur le plan hématologique,une hyperleucocytose avec une éosinophilie très marquée à plus de 10 000 /mm3 et une lymphopénie marquée;ainsi qu'une anémie modérée,normochrome normocytaire.*
- *sur le plan digestif,un bilan normal,avec un bilan hépatique normal et des biopsies montrant des signes d'inflammation non spécifique au niveau de l'estomac,du jéjunum et du foie.*

Le contact avec le service sera pris à l'occasion d'un examen du chimiotactisme du polynucléaire qui se révèlera normal, et du dosage des immunoglobulines sériques qui montrera une dysgammaglobulinémie avec diminution transitoire des IgG, déficit en IgA et augmentation des IgM et des IgE. Le bilan immunitaire sera complété au cours d'une hospitalisation dans le service en septembre 1980. Il va confirmer la dysgammaglobulinémie, malgré la remontée des IgG et la normalisation des IgM, avec présence de cellules B et absence de fonction anticorps touchant les anticorps de classe IgG et IgM. Il découvrira un déficit profond de l'immunité cellulaire, avec diminution des lymphocytes T, négativité des intra-dermoréactions et baisse des proliférations en présence d'antigènes, de mitogènes et de cellules allogéniques. L'association d'un eczéma intense et d'un déficit immunitaire feront évoquer, puis réfuter sur d'autres éléments les diagnostics de syndrome de Wiskott Aldrich et de maladie de Buckley; le syndrome de "cartilage hair hypoplasia", évoqué devant une modification des cheveux, devenus blonds, fins et cassants, n'a pas été retenu en l'absence de modifications du squelette. Le diagnostic retenu est finalement celui de déficit immunitaire secondaire à une atteinte virale, bien qu'aucune preuve n'ait pu être apportée.

Au cours de cette hospitalisation, une tentative de traitement par le Facteur Thymique Sérique à 20 mcg/kg en I.V. (10 injections) a été réalisée et n'a pas apporté d'amélioration sur le plan immunitaire. Ces injections ont été faites du 17 au 28 septembre 1980. Des injections de gammaglobulines standard, à raison d'une tous les 15 jours, ont été prescrites. Enfin, un traitement préventif par le BACTRIM a été institué (2 cps adulte par jour).

D'octobre à novembre 1980, l'évolution est marquée par la persistance de l'eczéma, une stagnation staturo-pondérale et par des troubles digestifs importants; de plus, deux épisodes fébriles dont une otite bilatérale avec paracentèse et prescription de CLAMOXYL. L'enfant est à nouveau hospitalisé le 8 décembre 1980 pour une altération de l'état général dans un contexte d'encombrement pulmonaire et tableau d'anasarque; il présente de plus une anémie sévère par érythroblastopénie. Le syndrome oedémato-ascitique est régressif en quelques jours sous restriction hydrique et albumine; A. reçoit du 20 décembre au 22 janvier une corticothérapie à la dose de 2 mg de CORTANCYL par kg, puis à dose dégressive jusqu'en mars 1981. Elle sera reprise en raison d'une pneumopathie sévère et sera maintenue jusqu'en août 1981. De même, un traitement substitutif par gammaglobulines injectables sera maintenu au cours de la période de traitement par TP5.

L'efficacité du traitement symptomatique par les corticoides est manifeste sur l'eczéma, qui disparaît dès le début de janvier et ne réapparaîtra pas; sur l'éosinophilie qui disparaît également; mais non sur l'anémie, qui nécessite des transfusions tous les mois. Il persiste une ascite et une hypoprotidémie, peut-être liée à une malabsorption et à un état digestif précaire. Le mois de janvier est marqué par plusieurs épisodes fébriles avec signes respiratoires sans gravité.

Le traitement par le TP5 à la dose de 9 mg (1 mg/kg) est bien toléré; le premier mois de traitement correspondra à une période de stabilité, mais le problème pulmonaire va se compliquer en mars par une pneumopathie alvéolo-interstitielle à Pneumocystis carinii, qui nécessitera l'hospitalisation en service de réanimation pour une détresse respiratoire majeure. L'infection sera contrôlée par une association BACTRIM-

céphalosporine-aminoside et les traitements à visée immunohématologique seront maintenus:CORTANCYL,gammaglobulines et TP5.Le BACTRIM sera maintenu en dépit du risque de toxicité hématologique.Un état de dénutrition avec intolérance digestive fera pratiquer une réalimentation parentérale pendant plusieurs mois et une décontamination digestive par triple antibiothérapie,kétoconazole et BACTRIM.L'état respiratoire s'améliore avec une évolution vers une bronchite chronique asthmatiforme,dès lors traitée par la ventoline et la théophylline.

Le TP5 sera arrêté le 19 juin,après 20 semaines.Il sera relayé par une tentative de traitement par l'interféron,puis par le facteur de transfert.Aucun de ces traitements ne semble avoir eu d'effet sur la maladie. L'enfant sera suivi en hôpital de jour;une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë,due à une surinfection à streptocoques surviendra en octobre 1981,mais dans l'ensemble,un état général satisfaisant est maintenu au prix de transfusions répétées,d'une corticothérapie et de la prévention des infections par les gammaglobulines et le BACTRIM.Il est clair que le retard staturo-pondéral ne permettra pas de maintenir la corticothérapie,qui n'a aucun effet sur l'anémie (celle-ci serait due à un inhibiteur sérique de la croissance des cellules souches).

OBSERVATION N° 2

AIT A. né le 2 mai 1978

L'enfant AIT A. est porteur d'une hystiocytose X dont les premiers signes sont apparus à l'âge de six mois.Le traitement par le TP5 a été administré à l'âge de 21 mois et poursuivi pendant 22 semaines.

A. est le premier enfant d'un deuxième mariage de son père;il a un demi-frère en bonne santé.Il est né à terme,à l'issue d'une grossesse normale, d'un accouchement par césarienne pour atonie utérine et souffrance foetale. Le poids de naissance est de 3,520 kg,le périmètre crânien de 36 cm et l'APGAR est égal à 2 à 1 mn et 10 à 10 mn.Les vaccinations DTcoq-polio sont pratiquées en septembre et octobre 1979,le BCG en juin 1979,avec une intra-dermoréaction positive en septembre 1979.

La maladie débute en octobre 1979 par une adénopathie axillaire droite, une éruption du tronc et une otite.L'enfant est hospitalisé avec une polyadénopathie,une hépatosplénomégalie,des lésions cutanées à type de purpura,une anémie et une thrombopénie.La ponction ganglionnaire montre la présence de bacilles alcoolo-résistants,tandis que l'aspect d'infiltration réticulo-hystiocytaire fait poser le diagnostic de maladie de Letterer Siwe.Il est adressé dans le service pour suspicion de déficit immunitaire,avec un taux de rosettes E abaissé à 10 % (erreur de laboratoire probable) et du fait de l'existence d'une adénite suppurée post-BCG.Il reçoit donc un traitement antituberculeux par MYAMBUTOL et RIFADINE,ainsi qu'un traitement par le CORTANCYL à forte dose (2 à 3 mg/kg) et le VELBE.Lors de cette première hospitalisation,l'évolution clinique sera satisfaisante sous VELBE;une hypogammaglobulinémie apparue secondairement sera contrôlée par des injections de veinoglobulines ou de gammaglobulines toutes les 3 semaines.

Il est réhospitalisé en juin 1980 pour une nouvelle poussée de sa maladie,avec apparition d'adénopathies cervicales,une hépato-splénomégalie; cette poussée est en rapport avec une diminution de la corticothérapie. Il présente en outre une très grosse adénopathie axillaire droite,suppurée,dont l'exérèse sera réalisée et dont l'examen anatomo-pathologique confirmera l'envahissement.Il présente par ailleurs de nombreuses lésions cutanées,une atteinte pulmonaire dont l'aspect radiologique est micro-réticulonodulaire,une pancytopénie avec leucopénie à 2900 GB (dont 35 % de lymphocytes) et une thrombopénie à 75 000 plaquettes,et une hypogammaglobulinémie.L'immunité cellulaire est normale,avec un taux de rosettes E normal,des proliférations normales en présence des mitogènes et augmentée en présence de tuberculine.Le bilan hépatique est à ce stade normal.

Le traitement antituberculeux sera maintenu jusqu'en décembre 1980 et le traitement par VELBE (6 mg/m2) jusqu'au 13 janvier 1981;il reçoit 1,5 mg/kg de CORTANCYL,traitement qui sera maintenu toute l'année 1981 et sera donc administré au cours du traitement par le TP5,malgré des signes d'imprégnation.

Il est hospitalisé à nouveau en décembre 1980,avec une fièvre à 39° en rapport avec une otite bilatérale,une éruption généralisée atteignant le cuir chevelu et une hépato-splénomégalie;son état général est aggravé,avec un retard staturo-pondéral et la présence de lacunes

osseuses au niveau du crâne.Toutefois,il ne présente pas de diabète insipide et le bilan hépatique est normal,en dehors d'une hypoalbuminémie.La caryolysine locale amènera une nette amélioration des lésions cutanées.Le traitement par le VELBE devra être interrompu en raison d'une leucopénie à 700 GB.

C'est dans ce contexte que sera posée l'indication du traitement par TP5,en tenant compte des résultats favorables d'un traitement par les extraits thymiques dans l'histiocytose X,relevés dans la littérature. Il est entrepris à la dose de 1 mg/kg/jour,soit 10 mg/j,le 2 février 1981 et poursuivi pendant 5 semaines;il est administré à partir du 7 mars 1981 à raison de 10 mg trois fois par semaine,puis d'une seule injection (10 mg) une fois par semaine,du 15 avril au 13 mai.Il sera interrompu du 13 mai au 2 juin,puis repris à raison de 3 fois par semaine jusqu'au 16 juillet 1981.On n'observera pas d'intolérance au traitement,qui est administré en association avec une corticothérapie, des gammaglobulines et des antibiotiques.

Sur le plan clinique,la première quinzaine de traitement sera marquée par une amélioration sensible,tant des lésions cutanées que de l'hépato-splénomégalie qui régresse.L'arrêt de la caryolysine et du VELBE permettent la remontée du taux des lymphocytes.Cependant,une rechute cutanée se produit au niveau de la tempe gauche;un myélogramme montre une moëlle riche,envahie par les histiocytes.On assiste bientôt à une nouvelle poussée d'hépato-splénomégalie et à la réapparition de lésions cutanées au niveau du cuir chevelu et derrière les oreilles; les numérations montrent la persistance de la pancytopénie.L'évolution sous traitement au cours des 2 mois suivants est marquée par des pics fébriles matinaux et un bilan hématologique inchangé.La décision d'une splénectomie est prise après scintigraphie montrant une séquestration splénique des plaquettes;elle est réalisée le 31 mars avec succès.L'examen de la pièce opératoire montrera la présence de 26 % de lymphocytes spéniques marqués par l'OKT 6 (alors qu'il n'en existe pas dans une rate témoin prélevée dans un cas de purpura thrombopénique idiopathique).Au cours du mois suivant l'intervention,les numérations montrent la correction de la leucopénie et une remontée du chiffre des plaquettes.Il est possible de réduire la posologie du CORTANCYL et de rendre l'enfant à sa famille,malgré de nombreux épisodes infectieux,en particulier des otites purulentes bilatérales.

A la fin du mois de mai,le traitement ne sera plus administré qu'à l'occasion des consultations en hôpital de jour.Il sera repris au début du mois de juin devant une reprise évolutive de la maladie, avec rechute cutanée,très gros ganglions angulo-maxillaires et aggravation des images lacunaires sur la radio du crâne.

Un traitement par la caryolysine injectable prendra le relais du VELBE arrêté en janvier;il aura pour effet une stabilisation des lésions cutanées et une cytopénie profonde.

Depuis l'arrêt du traitement par le TP5,cet enfant reste dans un état général précaire.Il a été à nouveau hospitalisé en octobre 1981 pour une flambée évolutive,avec atteinte médullaire (aplasie d'origine mixte,due à l'envahissement médullaire et à la toxicité de la chimiothérapie) et septicémie à staphylocoques.La tentative de traitement par le TP5 chez cet enfant atteint d'une forme grave d'histiocytose X a été un échec,malgré une amélioration transitoire dont l'origine ne peut être clairement attribuée au produit.Cette indication "limite" a été posée dans l'espoir d'apporter une thérapeutique complémentaire et il ne peut être tiré de conclusion des paramètres immunologiques.

OBSERVATION N° 3

BOU. I. née le 28 juillet 1980

L'enfant BOU. I. est une petite fille présentant un très grave déficit immunitaire,avec lymphopénie,déficit de l'immunité cellulaire,absence de cellules B dans le sang périphérique et hypogammaglobulinémie.L'origine la plus probable de ce déficit est une encéphalopathie à cytomégalovirus,à début périnatal,mais il peut s'agir d'un déficit congénital, secondairement infecté par un virus.Le tableau clinique est celui d'une infection à CMV chronique,avec retard psychomoteur important,cécité et retard staturo-pondéral.Considérée comme un déficit combiné et sévère, cette enfant sera traitée par le TP5 pendant 4 mois,ainsi que par gammaglobulines et antibiothérapie à titre prophylactique.Ce traitement sera poursuivi jusqu'à ce qu'intervienne une décision d'abstention thérapeutique devant l'absence d'effet sur l'évolution clinique.

Née de parents tunisiens non consanguins,l'enfant est hospitalisée à l'âge de trois mois pour une pneumopthie interstitielle grave,accompagnée de diarrhée et résistante au traitement antibiotique.Le bilan réalisé à son entrée dans le service montrera tout d'abord une anémie et une neutropénie,avec une importante lymphopénie à 280 éléments/mm3. Le déficit de l'immunité cellulaire est grave,avec des rosettes E à 5 %,des lymphocytes OKT 3^+ à 21 %,OKT 4^+ à 8 % et OKT 8^+ à 15 %;sur le plan fonctionnel,les proliférations en présence de mitogènes et d'antigènes sont basses.Au niveau de l'immunité humorale,on note une absence de cellules B,avec des taux sériques d'immunoglobulines abaissés et une absence de fonction anticorps.L'immunité non spécifique est normale,l'activité NK est très élevée et non activable par l'interféron λ.L'enfant est traitée comme un déficit combiné sévère,décontaminée et mise en enceinte stérile;on observe une amélioration clinique rapide et une certaine correction de la cytopénie et du déficit immunitaire.Cependant,si à l'origine,l'examen neurologique et la vision sont normaux,des signes de cécité apparaîtront secondairement,ainsi qu'un retard psycho-moteur,qui ne feront que s'accentuer.Un cytomégalovirus sera mis en évidence dans le sang et les urines,sans que l'on soit certain qu'il soit à l'origine du déficit immunitaire.

C'est à l'issue de ce séjour en enceinte stérile et dans le contexte de ce syndrome neurologique évolutif que sera mis en route le traitement par le TP5.A celui-ci sera associé un traitement substitutif par les gammaglobulines standard en I.M.,tous les quinze jours,et un traitement par le BACTRIM à titre préventif.En février,la lymphopénie oscille aux alentours de 1 000,les rosettes E entre 20 et 30 %;on confirme à nouveau l'absence de cellules B dans le sang périphérique.Le dosage pondéral des immunoglobulines trouve 6,76 g d'IgG;0,06 g d'IgA; 0,16 g d'IgM et l'absence d'IgD.Le cytomégalovirus est retrouvé dans le sang et le canal de Sténon;les autres recherches de virus sont négatives.L'évolution clinique sera caractérisée par la persistance d'infections broncho-pulmonaires,une stagnation pondérale et un important retard psycho-moteur.

On peut noter au cours du traitement une importante lymphocytose, qui culminera à près de 7000 lymphocytes, dont 30 % d'OKT 3$^+$ (30 % d'OKT 8$^+$ et absence complète d'OKT 4$^+$). Devant l'aggravation des signes neurologiques, le traitement par le TP5 est arrêté et l'enfant retourne en Tunisie. Malgré les gammaglobulines et le BACTRIM, l'évolution ultérieure est prévisible: persistance des problèmes pulmonaires, aggravation des problèmes digestif et neurologique. Paradoxalement, sur le plan immunologique, l'évolution sera spontanément favorable, puisque au bout de six mois environ, les lymphocytes OKT 3$^+$ se seront normalisés à 56 %, avec 18 % d'OKT 4$^+$ et 29 % d'OKT 8$^+$. Toutefois, les proliférations resteront nulles. Un dosage d'immunoglobulines retrouvera l'hypo IgA et l'hypo Ig M. Le cytomégalovirus persistera dans la gorge et au niveau du Sténon, et sera retrouvé dans les urines. Enfin, l'enfant présentera des épisodes d'infections urinaires et broncho-pulmonaires à répétition, associés à un état digestif précaire, et décédera à l'âge de 19 mois.

La naissance d'un second enfant atteint d'un déficit immunitaire et chez lequel on ne retrouve pas de contage par le cytomégalovirus, confirme a posteriori l'existence d'un déficit immunitaire familial jusqu'ici inclassé.

OBSERVATION N° 4

MEN. L. né le 17 août 1966

Cet enfant âgé de 15 ans est porteur d'un syndrome de WISKOTT ALDRICH, d'une dilatation aortique et des séquelles d'une paraplégie.L'indication du TP5 a été portée au décours d'une septicémie à staphylocoques, avec ostéomyélite de l'extrémité supérieure de l'humérus,et dans l'attente d'une transplantation médullaire qui sera effectivement réalisée en octobre 1981.Cet essai thérapeutique sera réalisé à la dose de 35 mg par jour,pendant 8 jours;après 5 jours d'arrêt,la posologie sera réduite à 10 mg par jour pendant 8 jours,puis à 10 mg trois fois par semaine,la durée totale du traitement étant de quatre mois.L'amélioration de l'état infectieux permettra de réaliser la transplantation médullaire et d'observer un début de reconstitution immunologique et hématologique.Cependant,l'enfant décèdera au 70ème jour de la greffe, du fait de complications encéphalitiques et cardio-vasculaires.

Le diagnostic de syndrome de Wiskott Aldrich est porté à l'âge d'un an,devant l'association d'une thrombopénie,d'un eczéma et d'un déficit immunitaire,dans le contexte d'une maladie familiale connue.
Le déficit immunitaire est responsable d'infections bronchiques et ORL répétées.Jusqu'à 5 ans,il n'y a pas d'incident hémorragique,mais des diarrhées et des rhinopharyngites à répétition;par la suite se développera une dilatation des bronches avec atteinte prédominante lobaire moyenne droite.
La maladie aortique et la cardiopathie sont diagnostiquées en avril 1976,à la suite de malaises avec chute tensionnelle.Cette maladie aortique complexe,cause d'insuffisance aortique et d'insuffisance ventriculaire gauche,se développera pour son propre compte et aurait nécessité une intervention cardiaque majeure.
En 1971,à la suite d'un traumatisme crânien,suivi de céphalées et de crises comitiales,apparaît une paraplégie avec troubles sphinctériens,de niveau D10-L2,responsable de troubles moteurs importants et d'une vessie automatique.

Au début d'avril 1981,L. sera hospitalisé d'urgence à la suite d'un furoncle de l'aisselle droite mal soigné, entraînant un état septicémique.Cette septicémie à staphylocoques sera traitée médicalement au départ par antibiothérapie,puis par mise à plat chirurgicale et immobilisation,qui permettront d'obtenir rapidement une apyrexie définitive.Sur le plan cutané,l'état de l'enfant était extrêmement mauvais:coexistence de lésions érythémato-squameuses du visage et du tronc,d'intertrigos fessiers,périnéaux et inter-digito-plantaires ainsi que des problèmes d'escarres dues à l'alitement sous plâtre.

Lors du bilan immunologique d'entrée en avril 1981,le déficit immunitaire s'exprime par une hypogammaglobulinémie,avec des IgG à 7 g, des IgA à 2 g,des IgM à 0,30 g et des IgE à 150 U.I.Les proliférations en présence de mitogènes,sauf la con. A,sont correctes et il existe des proliférations en présence de candidine.Les réponses en culture mixte sont médiocres.Il existe 8 % de lymphocytes B,révélés par immunofluorescence de membrane et la culture simple est négative en PWM.Par ailleurs,les lymphocytes OKT 8^+ sont à 29 %,avec absence d'OKT 4^+.

Quand le traitement par le TP5 sera mis en route, l'infection aura été jugulée et le bon état général se maintiendra. Le bilan biologique à 15 jours ne montre pas de modification nette du dosage des immunoglobulines, ni des marqueurs cellulaires, puisque, en particulier, le dosage des OKT 4 reste nul. Il faut noter que l'état septique a nécessité de nombreux apports de gammaglobulines et de plasma frais congelé.

A la suite du traitement, mais en relation avec la thrombopénie, un important syndrome hémorragique digestif retardera la sortie et nécessitera l'apport massif de plaquettes.

Au cours de l'été 1981, l'évolution est assez satisfaisante: sur le plan infectieux, amélioration de l'ostéomyélite; sur le plan respiratoire, stabilisation des bronchectasies, malgré une importante dyspnée; état neurologique urinaire et moteur inchangé; état cutané satisfaisant. En août 1981, une hospitalisation sera nécessaire en raison de la reprise d'un important syndrome hémorragique. Enfin, l'enfant sera hospitalisé en septembre 1981 pour réalisation de la transplantation médullaire; il existe à l'arrivée une infection herpétique, qui récidivera malgré le traitement spécifique.

En conclusion, les quatre mois au cours desquels le traitement par le TP5 a été administré ont correspondu, sinon à une amélioration, du moins à une stabilisation de l'état clinique, ceci toutefois en association avec une antibiothérapie lourde et une thérapeutique substitutive par les gammaglobulines.

OBSERVATION N° 5

DUC. J. né le 4 avril 1973

Cet enfant de 8 ans est atteint de dysplasie métaphysaire récessive (Cartilage Hair Hypoplasia Syndrom).Cette maladie associe un nanisme dysharmonieux avec des cheveux fins et soyeux et un déficit immunitaire entraînant des infections broncho-pulmonaires à répétition.J. présente une importante dilatation des bronches et un état respiratoire précaire.L'indication de traitement par le TP5 est posée pour tenter de corriger les anomalies de l'immunité cellulaire;il est administré à la dose de 10 mg par jour pendant 15 jours,puis à la même dose trois fois par semaine,le traitement étant au total poursuivi pendant deux mois.Une pneumopathie sévère,avec atélectasie du poumon droit,conduira à une lobectomie supérieure droite avec ablation d'un schwannome bronchique.Par prudence,le traitement par le TP5 sera interrompu, bien qu'aucun caractère de malignité n'ait pu être détecté.

L'enfant est né au terme de 7 mois 3/4 (poids de naissance:2370 g; taille:41 cm;PC :31,5 cm).Il s'agissait d'un accouchement par le siège décomplété et l'APGAR était égal à 3.La famille comportait deux garçons bien portants et une fille décédée à deux heures de vie, sur laquelle on ne possède aucun renseignement.

Deux problèmes vont se poser à la naissance:
- *un retard de croissance intra-utérin avec micromélie et dysplasie métaphysaire,qui permettront d'évoquer le syndrome de "Cartilage Hair Hypoplasia"*
- *une pneumopathie avec détresse respiratoire et défaillance cardiaque,dont l'évolution sera favorable sous antibiotiques et tonicardiaques;par la suite,l'enfant présentera des épisodes infectieux respiratoires à répétition,persistant après l'adénoidectomie réalisée en mai 1978.*

La confirmation du diagnostic de "Cartilage Hair Hypoplasia" sera faite à l'âge de 7 ans,où l'on trouve des irrégularités métaphysaires des os longs,prédominant au niveau des genoux.Par ailleurs,la persistance des épisodes respiratoires malgré la kinésithérapie et les cures d'antibiotiques alternés,se complique à ce stade d'une altération importante de la fonction respiratoire avec hypoxie,anomalies radiologiques bilatérales et dilatation des bronches.L'enfant est alors adressé dans le service ,en mai 1980,pour bilan immunitaire,qui montre:
- *une lymphopénie variable*
- *un dosage pondéral des immunoglobulines normal,avec cependant des IgM un peu faibles et une élévation des IgE et IgD;une fonction anticorps présente,mais faible*
- *des anomalies franches de l'immunité cellulaire,qui seront confirmées en octobre 1980:important déficit en cellules T (OKT 3^+ à 22 %, OKT 4^+ à 8 %,OKT 8^+ à 9 %);intra-dermoréactions négatives à la PHA, à la varidase et à la tuberculine et faiblement positive à la candidine;faibles proliférations.*

L'enfant sortira avec une antibiothérapie alternée,relayée par le BACTRIM.

La mise sous traitement par TP5 sera faite au cours d'une hospitalisation,en mai 1981.La tolérance est bonne,mais il faut noter une efflorescence de molluscum contagiosum.Cette éruption de petites tumeurs à pox-virus était connue depuis plus d'un mois,mais elle se développera sous traitement,avec simultanément l'apparition de kystes sébacés au niveau du front et du vertex.

Ce problème mineur sera bientôt supplanté par la recrudescence des troubles respiratoires avec une atélectasie de tout le poumon droit. L'enfant sera transféré en milieu spécialisé.Au cours d'une bronchoscopie,pratiquée à la fin du mois de mai,on découvrira et on pourra biopsier une tumeur blanchâtre,cérébriforme,obstruant complètement la bronche droite.Le traitement par le TP5 sera cependant poursuivi et une lobectomie supérieure droite sera pratiquée un mois plus tard. L'étude anatomo-pathologique de la tumeur montre des cellules fusiformes,sans signe de malignité,en faveur d'un schwannome ou d'un léiomyome.Les suites opératoires seront simples;en même temps que le TP5 seront pratiquées des injections de gammaglobulines,et,dès l'arrêt du traitement (au bout de deux mois au total),une corticothérapie sera instituée pendant 3 semaines,en raison de troubles ventilatoires.

L'évolution ultérieure sera relativement favorable;à noter une éruption de verrues au niveau des membres et de la face.Le BACTRIM sera poursuivi à titre prophylactique en raison de l'atteinte pulmonaire. L'enfant sera à nouveau hospitalisé au début de l'année 1982,pour un nouvel épisode fébrile, accompagné de douleurs abdominales;il présente actuellement,outre un nanisme et un déficit de l'immunité cellulaire, des problèmes digestif et hépatique (hépatopathie par hypoxie chronique).

En conclusion,chez cet enfant porteur d'une tare héréditaire et d'un syndrome respiratoire secondaire majeur,la décompensation du problème respiratoire et la nécessité de l'ablation chirurgicale d'une tumeur bronchique ont conduit à l'arrêt du traitement par le TP5,qui n'a donc eu aucune efficacité clinique démontrable.

OBSERVATION N° 6

ARN. J. née le 10 avril 1981

L'enfant ARN. J. atteinte d'un syndrome de DI GEORGE incomplet, dépisté à la naissance, est traitée depuis l'âge d'un mois par le TP5. Elle n'a présenté jusqu'ici aucune infection sévère et sa croissance staturo-pondérale se fait normalement. Le TP5 a été administré à la dose de 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines, puis à la même dose trois fois par semaine pendant 14 semaines, puis à la posologie de 5 mg deux fois par semaine pendant 4 semaines, enfin à raison d'une seule injection de 5 mg par semaine. Une hémorragie intestinale a été observée au 5ème jour de traitement.

Née à terme de parents non consanguins, à l'issue d'une grossesse normale, la petite J. est hospitalisée à 36 heures de vie pour des geignements et une tendance à l'hypothermie. La suspicion d'infection néo-natale ne sera pas confirmée par des prélèvements qui vont rester stériles et une masse, perçue dans le flanc droit, ne sera plus retrouvée. Après dix jours d'antibiothérapie, apparaîtront des convulsions avec hypocalcémie. Une petite dysmorphie faciale avec micrognatisme, implantation anormale du nez, oreilles mal ourlées et palais ogival, associée à l'hypocalcémie et à un taux de rosettes E abaissé font évoquer le diagnostic de syndrome de Di George, qui sera confirmé par l'existence d'une implantation rétro-oesophagienne de l'artère sous-claviaire droite, sans signe clinique de cardiopathie. Le bilan immunologique montrera un déficit modéré des sous-populations T et un nombre de cellules B normal; des fonctions normales; une anomalie de la culture en PWM ; une faible positivation de l'intra-dermoréaction à la PHA. Le caryotype présente deux translocations 7/14 pour cent cellules.

Au cours du premier mois de vie, l'enfant est en bon état général, après correction de l'hypocalcémie. Une infection locale du dos du pied, d'origine iatrogène, guérira avec un oedème inflammatoire qui persistera deux mois.

Le traitement par le TP5 est mis en route à visée substitutive et préventive. Une rectorragie importante est observée au 5ème jour de traitement, qui ne sera cependant pas interrompu. Les prélèvements mettent en évidence des germes banaux au niveau du rectum et l'épisode évolue comme une diarrhée avec selles sanglantes, contrôlée en une semaine d'alimentation élémentaire. Ces saignements ne se renouvelleront pas, mais le TP5 ne peut être mis hors de cause de manière formelle.

L'enfant est rendue à sa famille à l'âge de deux mois, avec un traitement comportant, outre le TP5, une vitaminothérapie D et le BACTRIM à titre systématique. La croissance staturo-pondérale évolue tout à fait normalement et il n'y aura aucun épisode infectieux notable. Le BACTRIM ne sera pas poursuivi au delà de six mois, et la vaccination par le TETRACOQ sera réalisée. L'enfant est régulièrement suivie pour son traitement en hôpital de jour et les consultations successives de l'année 1981 ne feront que confirmer son bon état clinique.

Les hémogrammes effectués depuis la naissance sont sans particularité,en dehors d'une discrète et transitoire neutropénie,observée à cinq mois,attribuable à une virose inapparente,et d'une éosinophilie à 100/mm3 qui ne s'accompagne pas d'hyper IgE.Les taux d'immunoglobulines sont normaux pour l'âge;l'évaluation de la fonction anticorps à l'âge de 7 mois montre une réponse partielle à la vaccination anti-polio,mais une faible prolifération en présence d'antigène tétanique;la génération de plasmocytes en présence de PWM est négative.Une évaluation très complète des marqueurs monoclonaux des lymphocytes au cours du traitement semble montrer une augmentation de la proportion des cellules T et B au dépens des formes immâtures (T6) et un rapport OKT 4+/OKT 8+ en faveur des T4.

Le traitement est interrompu à partir de la mi-décembre afin qu'un bilan biologique complet puisse être réalisé à distance du traitement.Celui-ci montrera une formule sanguine légèrement perturbée, avec hyperlymphocytose et éosinophilie.La fonction cellulaire est conservée avec une discrète diminution des marqueurs OKT 3,une diminution importante des OKT 8 et des proliférations normales en présence de mitogènes,d'antigènes et en culture mixte;la cytotoxicité est également normale.Les cellules B sont en nombre normal, le dosage des immunoglobulines est normal pour l'âge et la fonction anticorps est présente.Les discrètes anomalies relevées au cours de ce bilan ne constituent pas une indication à la reprise du traitement.

En conclusion,on a observé une évolution particulièrement favorable chez un enfant atteint d'un syndrome de Di George incomplet:une correction du déficit immunitaire sous traitement s'est maintenue après l'arrêt de celui-ci,laissant persister quelques anomalies sans incidence clinique immédiate.

OBSERVATION N° 7

MEN. J. né le 20 février 1970

L'enfant J. MEN. est âgé de 11 ans;il présente une ataxie télangiectasie,avec un passé d'infections ORL et broncho-pulmonaires à répétition,une dilatation des bronches et un important retard staturo-pondéral.Un déficit cellulaire important est associé à une augmentation des IgM et des IgA normales ou augmentées.Il a été traité pendant 4 ans par le lévamisole,qui a été poursuivi jusqu'au début de l'année 1981 et remplacé pendant un temps par l'isoprinosine.Le traitement par le TP5 à 10 mg a été institué au cours d'une hospitalisation,à raison d'une injection par jour pendant 15 jours, puis 3 injections par semaine pendant deux mois après sa sortie. Il a été interrompu par suite du départ du jeune malade hors de France.

Né de parents non consanguins d'origine portugaise,dans une famille de quatre autres enfants bien portants,sans antécédents néonataux, le jeune J. est hospitalisé quatre fois au cours des deux premières années pour des otites et des bronchites.L'apparition du syndrome neurologique est observée à l'âge de trois ans et le diagnostic d'ataxie télangiectasie est posé à l'âge de six ans après de nombreux épisodes rhino-pharyngés.Des télangiectasies oculaires sont présentes,ainsi qu'une dilatation des bronches confirmée par la bronchographie.Un premier bilan immunitaire montrera un déficit de la fonction T,avec taux de rosettes E diminué,proliférations faibles et tests d'hypersensibilité négatifs,mais sans déficit des immunoglobulines.Au cours des années suivantes,on observera l'aggravation des surinfections pulmonaires,avec apparition d'un hippocratisme digital,et développement du syndrome neurologique,avec ataxie cérébelleuse,mouvements choréo-athétosiques et séméiologie extra-pyramidale.

Le traitement par l'isoprinosine n'amène pas de modification clinique significative,mais une certaine reconstitution de la prolifération en présence de mitogènes est notée au cours de l'année 1977.Le lévamisole est repris en janvier 1978.L'état de santé reste précaire,avec retard staturo-pondéral important,et amène à de nombreuses hospitalisations pour surinfections pulmonaires. En 1979,on procède à l'excision d'une lésion commissurale,identifiée à un angio-histiocytome.A la même époque est observée une importante augmentation des IgM (18,4 g/l),avec taux d'IgG à 12,4 g/l et d'IgA à 1,5 g/l,et l'absence d'IgE.Le bilan pratiqué en avril 1980 montre une discrète hypothyroïdie,avec taux de T3 et T4 normaux,mais TSH de base élevé.Au cours de l'année 1980-81, les épisodes d'otorrhée et de bronchorrhée se poursuivent,ainsi qu'une candidose traitée par DAKTARIN.Il n'existe pas de manifestation d'autoimmunité ou de néoplasie.

L'enfant est hospitalisé en mai 1981,à l'âge de 11 ans pour un essai thérapeutique du TP5.Le bilan réalisé avant le traitement montre,sur le plan pulmonaire,un syndrome broncho-alvéolaire très important des deux poumons,amélioré par un traitement antibiotique et antifongique,ainsi que par la kinésithérapie;par ailleurs,un syndrome inflammatoire avec leucocytose à 15000 (7% de lymphocytes).

Les taux d'immunoglobulines sont les suivants: IgG à 8,9 g/l, IgM élevées à 6,04 g/l ainsi que les IgA à 6,16 g/l, IgD à 0,20 g/l. La fonction anticorps est partiellement conservée: allohémagglutinines anti-B au 1/32e, sérologie anti-tétanique faiblement positive (6 pour un témoin à 9), sérologie anti-polio et coqueluche négative. Les lymphocytes T sont abaissés: rosettes E^+ à 48%, OKT 3^+ à 32%, avec un déficit complet en OKT 8^+ (OKT 4^+ à 32%). Les proliférations en présence de mitogènes sont faibles; le bilan d'auto-immunité est négatif. Enfin, l'intra-dermoréaction est négative à la tuberculine et positive à la PHA.

La période du traitement par le TP5 correspond à une stabilité sur le plan clinique; s'il persiste un encombrement pulmonaire et quelques problèmes digestifs, il n'y aura pas de décompensation majeure. Une certaine progression des marqueurs des lymphocytes T est observée, ainsi que des proliférations, au mois de juillet.
Trois mois après l'arrêt du traitement, on observera une nouvelle poussée de surinfection broncho-pulmonaire, au début du mois de novembre, mais cette période correspond aussi à la fin de l'été.

OBSERVATION N° 8

CAR. P. né le 28 février 1981

Ce garçon de 8 mois présente un déficit immunitaire combiné sévère. Il est élevé en enceinte stérile depuis l'âge de cinq mois.Ce déficit associe une absence quasi-complète de cellules T à une hyperlymphocytose comprenant 30 à 40% de cellules B.Il n'existe ni fonction anticorps,ni réponse immunitaire d'origine cellulaire.Le traitement par le TP5 a été poursuivi pendant un mois,encadrant une tentative de reconstitution par greffe de foie foetal,qui s'est soldée par un échec.Si l'état général est resté bon,aucune évolution d'une bécégite chronique,ni aucune apparition de marqueurs ou de fonctions immunitaires n'ont été observées au cours des six mois suivants.

P. est né de parents non consanguins,portugais d'origine africaine (Iles du Cap Vert);le père a eu trois enfants d'un premier mariage, en bonne santé;il n'existe pas de déficit immunitaire connu dans la famille.Une seconde grossesse s'étant déclarée chez la mère a fait l'objet d'une détection anté-natale par foetoscopie et prélèvement sanguin;cette grossesse a été interrompue à la suite d'un avortement spontané,mais le foetus était normal.

P. était un enfant de poids et de taille normaux,le seul problème néonatal étant une hernie inguinale opérée à huit jours de vie. A quatre mois,l'enfant est hospitalisé pour une otite suppurée fébrile,traitée par paracentèse et BACTRIM;par ailleurs,une tuméfaction axillaire gauche,spontanément fistulisée,attire l'attention sur la vaccination par le BCG,dont la cicatrice suppure par intermittence.L'apparition de signes d'atteinte générale,avec fièvre et hépato-splénomégalie,et de signes de pneumopathie interstitielle font évoquer le diagnostic de bécégite généralisée dans le cadre d'un déficit immunitaire probable.La biopsie de la tuméfaction montrera qu'il ne s'agit pas d'une structure ganglionnaire,mais d'un tissu fibreux, où seront mis en évidence des bacilles alcoolo-résistants.L'épisode fébrile sera rapidement résolutif,mais le bilan immunologique réalisé confirme l'existence d'un déficit immunitaire combiné sévère,dit "hyper B".Il n'est retrouvé pratiquement aucun marqueur des lymphocytes T (ni rosettes,ni T3,T4 ou T8),mais des lymphocytes B,marqués par F(ab'),à plus de 50%.Il existe nécessairement une importante population de cellules atypiques.La fonction anticorps est absente et les intra-dermoréactions sont négatives, mais il semble persister une faible production d'immunoglobulines, notamment d'IgM.

L'enfant sera maintenu en enceinte stérile,avec une décontamination massive par antibiotiques et antifongiques et recevra un traitement anti-tuberculeux;une certaine hypotonie à la suite d'une vaccination poliomyélitique par virus vivants fait craindre un moment l'existence d'une encéphalopathie iatrogène,mais cette éventualité est écartée par la suite du fait de la persistance du bon état général.

Celui-ci se maintiendra et l'enfant ne présentera que des épisodes fébriles mineurs, rapidement guéris, cependant que la bécégite ne s'exprimera que par des suppurations intermittentes.

Un traitement par le TP5 est institué, dans l'espoir de provoquer la maturation d'une population lymphocytaire, malgré l'absence de précurseurs post-thymiques OKT 6^{+}. Dans le même temps, la recherche d'un donneur pour une transplantation médullaire n'ayant pas abouti, une greffe de foie foetal sera réalisée trois semaines après la mise en route du traitement par le TP5. Ce dernier sera prolongé pendant huit jours, puis interrompu dans l'ignorance des interférences possibles avec la greffe. De fait, il n'y aura aucune modification biologique au cours de la période de traitement; la greffe de foie se soldera par un échec et sera réalisée à nouveau, six mois plus tard, dans des conditions différentes.

Le traitement par le TP5 n'a donc pas permis la reconstitution de ce déficit immunitaire et l'administration du produit trois semaines avant et une semaine après la greffe de foie foetal n'a pas permis la prise de cette dernière. Il faut cependant noter qu'il persiste de nombreuses inconnues dans la compréhension de ce déficit.

OBSERVATION N° 9

BRE. S. née le 15 octobre 1973

Cette petite fille de 8 ans est atteinte d'ataxie télangiectasie. Le début de l'affection remonte à 1974;elle est diagnostiquée en 1976.L'enfant présente des télangiectasies oculaires,une absence complète d'IgA et une atteinte de l'immunité cellulaire,entraînant des infections broncho-pulmonaires,ORL et conjonctivales à répétition dont le dernier épisode notable remonte à 1980.Le déficit immunitaire a fait l'objet d'un essai de traitement immunostimulant par le lévamisole,mis en route en 1976;l'enfant est alors perdue de vue pendant trois ans et revue en octobre 1981,toujours traitée,semble-t-il,par le lévamisole.Ce dernier est interrompu et remplacé par le TP5,qui sera poursuivi pendant quatre mois;on observe une certaine efficacité sur la lymphopoïèse,mais aucune sur les fonctions cellulaires. Enfin,un traitement par la thymuline,mis en route depuis le 9 juin (soit environ trois mois après l'arrêt du TP5),pourrait fournir des éléments de comparaison avec le TP5.

S. est la deuxième enfant d'une fratrie de cinq enfants;elle a deux frères et deux soeurs en bonne santé;le caryotype familial n'a pas été réalisé.La maladie débute par des troubles de la marche en décembre 1974,des infections ORL à répétition durant l'année 1975,puis l'apparition des télangiectasies oculaires en 1976.Le diagnostic est posé en juin 1976;le bilan immunologique réalisé montrait essentiellement une absence complète d'IgA,un pourcentage très bas de cellules B,tant par immunofluorescence de membrane que par la méthode des rosettes EAC,ainsi qu'une atteinte de l'immunité cellulaire, avec très faibles proliférations en présence de mitogènes.Le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique se situe entre 650 et 1400 par mm3.Le caryotype retrouve des cassures caractéristiques dans 11 cellules sur 48 examinées.

Un traitement par le lévamisole à 75 mg/j est débuté en juillet 1976. L'évolution au cours des années suivantes est caractérisée par la persistance d'infections ORL,conjonctivales et broncho-pulmonaires à répétition,ainsi que par l'aggravation des troubles de la marche. Le dernier épisode infectieux important remonte à 1980,où elle est hospitalisée pour un oedème de l'hémiface gauche,avec éruption érysipéloïde et jetage nasal purulent.En 1981,elle présente un retard staturo-pondéral et de la parole et des acquisitions,des télangiectasies oculaires bilatérales s'accompagnant de conjonctivite. Les troubles neurologiques associent une ataxie cérébelleuse,un syndrome extra-pyramidal et des mouvements anormaux avec protrusion de la langue et hypersialorrhée.L'état général reste toutefois bien conservé.

Le bilan immunologique réalisé à cette époque montre une importante lymphopénie à 460/mm3,une dysgammaglobulinémie avec hyper IgG supérieure à 20 g/l,hyper IgM à 3,5 g/l,IgD à 0,38 g/l et absence d'IgA et d'IgE.La fonction anticorps est dissociée:fortement positive pour polio I,II,III,faible pour la coqueluche et le tétanos,nulle pour

le Candida, élevée pour l'EBV (VCA 1280, EA = 160, EBNA = 5). Les proliférations sont faibles en présence de mitogènes et d'antigènes, la réaction lymphocytaire mixte est diminuée; la lymphopénie persiste à 500/mm3, dont 29% formant rosettes E, 22% OKT 3$^+$, 11% OKT 4$^+$ et 3% OKT 8$^+$, ainsi que 1,5% d'immunoglobulines de surface. Le bilan d'auto-immunité est négatif.

L'enfant sera traitée par le TP5, à l'exclusion de tout autre traitement, à raison de 10 mg/j pendant 15 jours, puis à la même dose trois fois par semaine pendant deux mois, enfin une fois par semaine pendant deux autres mois. Le bon état général se maintiendra pendant la période de traitement, sans épisode infectieux majeur, avec quelques problèmes dentaires et une petite lésion de la bouche. Le traitement est bien toléré, mais une importante diminution des lymphocytes T a été observée après quinze jours de traitement; elle sera spontanément réversible, allant de pair avec une reprise de la lymphopoïèse. Au cours de la période suivant l'arrêt du traitement, une courte hospitalisation sera motivée par une infection ORL.

A terme, on peut craindre que l'évolution de l'affection ne se fasse vers la persistance ou l'aggravation des troubles neurologiques, avec le risque habituel d'apparition de néoplasie ou de maladie auto-immune. Il serait intéressant de pouvoir comparer les résultats du TP5 avec ceux qui pourront être enregistrés avec la thymuline.

OBSERVATION N° 10

COU. D. né le 20 mars 1978

Ce garçon de trois ans et demi est atteint d'ataxie télangiectasie, de début précoce à l'âge de deux ans.Le retentissement fonctionnel du syndrome cérébelleux reste modéré et il n'existe pas de détérioration des fonctions supérieures.La petite enfance est marquée par des bronchites à répétition,évoluant vers une dilatation des bronches,mais il n'y a jamais eu de problèmes infectieux graves.Le déficit immunitaire correspond à un stade relativement précoce de la maladie:déficit modéré de la lignée lymphocytaire T,absence d'IgA et fonction anticorps dissociée.Le traitement par le TP5 sera poursuivi pendant six mois.L'évolution sous traitement a été relativement favorable:très bonne tolérance,diminution de la fréquence et de la gravité des infections ORL,notamment pendant la période hivernale,et enfin,augmentation notable de la population lymphocytaire T.

Cet enfant est né à 37 semaines,par césarienne,avec un poids de naissance de 2,3 kg,de parents bien portants non consanguins. Il a un frère en bonne santé et il n'existe pas d'antécédents dans les fratries paternelle ou maternelle.Pendant la période néonatale et les deux premières années de vie,la croissance staturo-pondérale est satisfaisante,mais des rhinopharyngites et des bronchites à répétition conduisent à pratiquer une adénoïdectomie.Un premier bilan réalisé à l'âge de deux ans trouve une hypogammaglobulinémie,un taux normal de rosettes E et des proliférations abaissées.L'apparition de télangiectasies oculaires est observée à l'âge de trois ans et l'on trouve une diminution des proliférations en présence de mitogènes.La quatrième année est marquée d'abord par l'apparition d'une atteinte pulmonaire,sous la forme d'un foyer du lobe supérieur droit,puis par l'augmentation de la fréquence des infections:nombreuses rhinopharyngites,bronchites et otites,nécessitant une antibiothérapie presque permanente.

A trois ans et demi,l'enfant est encore en bon état général,de poids et de taille normaux;les fonctions supérieures sont normales,malgré des troubles du langage;il existe un syndrome cérébelleux,avec hypotonie modérée et démarche ébrieuse.L'examen clinique montre l'absence de ganglions palpables et des amygdales de petite taille; il n'existe pas d'hépato-splénomégalie;enfin,on observe des télangiectasies sur les deux conjonctives.Sur le plan biologique,les lymphocytes sont en nombre normal (1700/mm3),dont 61% de rosettes E et 2% de lymphocytes B;on trouve 41% d'OKT 3^+ et un rapport inversé des OKT 4^+ par rapport aux OKT 8^+,respectivement à 12% et 37%;les proliférations restent faibles en présence de mitogènes et négatives en présence d'antigènes;la réponse en culture mixte lymphocytaire est extrêmement faible.Sur le plan humoral,les IgG sont à 13,5 g/l,les IgM à 1,39 g/l,les IgD à 0,26 g/l;il y a absence d'IgA et d'IgE.La fonction anticorps est dissociée,avec des allohémagglutinines anti-B à un titre élevé,des anticorps anti-polio positifs au 1/16e pour le virus II seulement,anti-tétaniques positifs et anti-coquelucheux négatifs.Le bilan d'auto-immunité est

négatif.Enfin,l'exploration fonctionnelle respiratoire montre un discret syndrome obstructif et la radiographie objective un aspect de dilatation des bronches débutante au niveau de la base gauche.

Le traitement par le TP5 est mis en route à raison d'une injection quotidienne de 10 mg pendant deux semaines,puis trois fois par semaine pendant quatre mois,enfin deux fois par semaine pendant deux mois,la durée totale du traitement étant de six mois.La période hivernale suivant l'institution du traitement est marquée par une amélioration considérable sur le plan des infections,une seule rhinopharyngite,peu grave,étant à noter.En revanche,une aggravation assez nette du syndrome neurologique se manifeste au cours de la même période.Un bilan biologique intermédiaire,réalisé après deux mois et demi de traitement,est peu modifié,avec persistance des réponses dissociées aux vaccinations.Par la suite,l'enfant présentera de nouveaux épisodes infectieux et des diarrhées,nécessitant à deux reprises une hospitalisation.A l'issue des six mois de traitement,une otite congestive gauche avec hypertrophie amygdalienne et adénopathies cervicales sont retrouvées à l'examen ORL;il existe également des adénopathies axillaires et inguinales,mais pas d'hépato-splénomégalie.La numération confirme les résultats antérieurs: augmentation sensible du nombre absolu et du pourcentage des lymphocytes et persistance d'une légère éosinophilie.En ce qui concerne les sous-populations lymphocytaires,on peut noter une remontée des rosettes E^+ et des marqueurs OKT 3^+,OKT 4^+,OKT 8^+ à un niveau légèrement supérieur à celui du précédent bilan.Il persiste un certain déséquilibre dans le rapport T4/T8,avec 18% de lymphocytes OKT 4^+ pour 25% de lymphocytes OKT 8^+;la population B n'est plus mesurable dans le sang périphérique.Les proliférations restent faibles;la réponse en culture mixte lymphocytaire est normale;la cytotoxicité est maintenant inférieure au témoin;enfin,il n'existe aucune modification dans la répartition des immunoglobulines sériques.Le bilan d'auto-immunité est toujours négatif.

En conclusion,après six mois de traitement par le TP5,on peut noter chez ce malade une certaine amélioration sur le plan clinique,au moins pendant les premiers mois de traitement,et sur le plan biologique,un effet favorable sur les populations lymphocytaires,mais non sur les fonctions.L'effet propre du traitement pourrait être mieux apprécié si l'on pouvait effectuer un bilan quelques mois après l'arrêt des injections.

OBSERVATION N° 11

AMS J. né le 4 décembre 1981

Ce nourrisson est porteur d'un syndrome de DI GEORGE,probablement familial,extrêmement typique quant à son expression anatomique et physiologique,mais dont le déficit immunitaire est partiel.A la naissance,il présente une dysmorphie faciale,une anomalie de l'implantation des gros troncs artériels,une hypoparathyroïdie avec hypocalcémie et accès convulsifs,des troubles de la déglutition et des pauses respiratoires avec épisodes de cyanose.Tous ces troubles s'intègrent parfaitement dans les conséquences de la délétion de la crête neurale rhombo-encéphalique,de même qu'un petit thymus objectivé lors de la correction chirurgicale d'une artère sous-claviaire droite rétro-oesophagienne.Le bilan immunologique montre un profil de marqueurs lymphocytaires OKT en faveur du diagnostic de syndrome de DI GEORGE incomplet.Le traitement par le TP5 est institué à titre systématique,chez cet enfant en équilibre précaire du fait de ses anomalies cardio-respiratoires,mais dont l'état général et la croissance seront préservés:on assistera à la maturation de la déglutition selon le mode adulte,à une prise de poids satisfaisante et à une évolution somme toute favorable à l'âge de sept mois et demi,après 26 semaines de traitement.A la troisième semaine de traitement,on a observé une chute paradoxale et transitoire des marqueurs des lymphocytes T.

Adressé à l'âge de six semaines pour un syndrome de Di George,l'enfant est le deuxième de parents cousins germains,gens du voyage. Son frère aîné est décédé au cours de la première année de vie:il était prématuré,pesait 1400g et était atteint d'une maladie des membranes hyalines. Décédé en quelques mois du fait des séquelles d'infections microbiennes gravissimes,il peut s'intégrer ainsi dans le cadre d'un syndrome de Di George.Le petit J. est né à la suite d'une grossesse non suivie,à 35 semaines;son poids de naissance était de 2100g et il présentait,dès la naissance,des troubles respiratoires:APGAR à 1mn égal à 5,à 5mn égal à 7 et à 10mn égal à 8. On constate un syndrome dysmorphique avec oreilles mal ourlées, micro-rétroprognatisme,glossoptose,pli palmaire unique unilatéral et deux hernies de la ligne blanche.Enfin,un souffle cardiaque est entendu à la base,associé à des anomalies de la silhouette cardiaque.Au deuxième jour de la vie,il présentera un pic thermique et une détresse respiratoire modérée transitoire,qui sera considérée comme une infection néonatale et traitée par ampicilline et gentamicine.Un épisode convulsif avec cyanose,survenu au cours du premier mois,fera découvrir une importante hypocalcémie (50 à 60mg/l) avec hyperphosphorémie à 100mg/l,qui sera traitée par DEDROGYL et supplémentation calcique.C'est l'association de cette hypocalcémie avec la dysmorphie faciale,l'absence d'ombre thymique visible à la radiographie et la cardiopathie qui a fait suspecter le diagnostic de syndrome de Di George et amènera son transfert dans un service spécialisé où celui-ci sera confirmé.

Les éléments en sont les suivants:
-existence d'une artère sous-claviaire droite rétro-oesophagienne, qui sera ligaturée avec succès et des suites opératoires simples
-le syndrome dysmorphique déjà décrit

-des troubles de la déglutition qui sont d'origine centrale et qui touchent les fonctions du IX et du X,confirmés par électromyographie de la déglutition
-existence d'un kyste du septum,mis en évidence par le scanner et l'échographie cérébrale,apparemment sans traduction clinique
-les accès de cyanose avec bradypnée et bradycardie,d'origine centrale d'après les résultats de l'électro-encéphalographie
-l'hypocalcémie,qui n'est plus retrouvée sous traitement substitutif
-enfin,le bilan immunologique,montrant un abaissement du nombre des lymphocytes T,avec une hyperlymphocytose relative de 2000 à 4000 lymphocytes,dont 30% environ de cellules T;ce déficit n'a jamais eu de traduction clinique,notamment sur le plan infectieux.

Le traitement par le TP5 est institué à raison de 1 mg/kg à six semaines de vie et n'a jamais été interrompu.L'évolution est plutôt favorable,malgré la nécessité d'une alimentation par gavage et le problème des accès de cyanose,qui restent préoccupants. Un contrôle des marqueurs OKT après 3 semaines de traitement (une semaine après l'intervention portant sur l'artère sous-clavière) montre une chute paradoxale des cellules OKT 3^+ à 7%, avec OKT 4^+ et OKT 8^+ respectivement à 7% et 5% pour 1700 lymphocytes;cet abaissement des marqueurs sera confirmé à la 4ème semaine de traitement.Cet effet n'étant pas attribuable au TP5 de façon certaine,le traitement sera maintenu à la même posologie, soit 3 injections de 3 mg par semaine;l'évolution ultérieure montrera effectivement une reconstitution des marqueurs T à l'état initial.

L'état clinique sera stable au cours du mois suivant,le gavage permettant une croissance suffisante.Sur le plan infectieux,le seul épisode sera une otite purulente à colibacille;toutefois, la radiographie pulmonaire restera anormale,sans traduction clinique ni biologique.L'enfant recevra également deux injections IM de gammaglobulines et de la caféine à 10 mg/j.Le bilan biologique pratiqué à quatre mois montre un hémogramme normal,avec discrète éosinophilie,nombre de cellules B normal (19%) et dosage des immunoglobulines normal en dehors d'une hypo-IgA.Le nombre des lymphocytes T est revenu à sa valeur ayant traitement: il persiste un déficit modéré avec 26% d'OKT 3^+,18% d'OKT 4^+ et 10% d'OKT 8^+.L'intra-dermoréaction est positive à la PHA;les proliférations,la culture mixte,l'activité NK et la culture en présence de PWM sont positives.Le bilan phospho-calcique montre une hypocalcémie à 2 mM/l et une hyperphosphorémie à 2,4 mM/l, bien que le taux de parathormone soit normal.Au cours de cette hospitalisation sera institué un traitement par BACTRIM en raison des images pulmonaires anormales et des risques de surinfection.L'évolution sera spontanément favorable,avec une prise de poids tout à fait satisfaisante,l'apprentissage de l'alimentation à la cuillère restituant l'autonomie.Il n'y aura pas d'épisode infectieux notable et on note une nette reprise de la croissance,bien que la morphologie reste dysharmonieuse,avec un crâne important et des membres relativement grêles.Les accès de cyanose disparaîtront et l'enfant,à 7 1/2 mois,montre un éveil tout à fait normal.Sur le plan biologique,le déficit immunitaire restera stable.En conclusion,cet enfant atteint de syndrome de Di George incomplet,évoluera favorablement sous traitement par le TP5,sans modification remarquable du bilan immunitaire après six mois de traitement.

OBSERVATION N° 12

BRU. P. né le 17 août 1974

Cet enfant de 7 ans et demi est porteur d'une ataxie télangiectasie d'expression neurologique modérée et sans antécédents infectieux importants.Le déficit immunitaire est caractérisé par l'absence totale d'IgA,un taux d'IgG à la limite de la normale et une hyper IgM,avec conservation de la fonction anticorps;il existe un déficit de l'immunité cellulaire modéré.Le traitement par le TP5 poursuivi pendant trois mois et demi a correspondu à une période de bon état clinique,sans modification importante des paramètres biologiques.

P. est un enfant né à terme,de parents non consanguins,qui a un frère aîné de 12 ans bien portant.Son poids de naissance était normal,mais la période post-natale est marquée par des épisodes de cyanose au troisième jour de vie,évoquant une infection néonatale dont la preuve n'a pu être apportée.Dès les premiers mois, les parents remarquent une instabilité,en particulier des difficultés à se tenir assis et plus tard à l'acquisition de la marche. Le diagnostic d'ataxie télangiectasie n'est évoqué que vers l'âge de trois ans.La symptomatologie extra-pyramidale est prédominante, à forme choréo-athétosique,et les télangiectasies oculaires n'apparaissent qu'à l'âge de sept ans.Au début de l'année de traitement,la déambulation est encore autonome,mais avec beaucoup de fatigue.Sur le plan infectieux,il n'existe pas de pathologie importante : une seule otite dans la petite enfance,une varicelle et une rougeole,sans complications,ainsi que quelques rhino-pharyngites,

Le bilan immunologique pratiqué avant l'entrée dans l'étude montre une lymphopénie à 800 lymphocytes,mais la lymphocytose passe spontanément à 1700 lymphocytes avant traitement.Le dosage pondéral des immunoglobulines met en évidence un taux d'IgG à la limite inférieure de la normale (de 6 à 8 g/l),avec un défaut de l'expression allotypique des IgG 2 et des IgG 4 au 1/64e;l'absence complète d'IgA et des IgM élevées (2,5 g/l environ);les IgE sont absentes.En revanche,chez cet enfant correctement vacciné,la fonction anticorps est présente.L'étude des sous-populations lymphocytaires trouve des cellules T en proportion normale (72% d'OKT3$^+$) avec cependant un rapport T4/T8 inversé (respectivement 30 et 67%) et peu de cellules B (SIg à 4%).Les réponses prolifératives en présence de mitogènes,d'antigènes et en culture mixte paraissent effondrées,mais les chiffres sont ininterprétables en raison d'un témoin trop faible.Le caryotype est anormal,montrant une translocation 14/14.Enfin,le bilan d'auto-immunité est négatif et aucune néoformation n'est mise en évidence.

La situation est peu modifiée à la mise en route du traitement, dont les injections seront faites en ambulatoire selon le schéma thérapeutique prévu.Le TP5 est bien toléré et sera poursuivi pendant trois mois et demi.Un seul épisode infectieux,une banale rhino-pharyngite,est à signaler.Les parents notent une meilleure activité et une petite perte de poids.Le bilan biologique effectué à huit semaines montre une augmentation de la lymphocytose

sous traitement,un effet favorable sur les proliférations,notamment en présence de PHA et de l'antigène tétanique,et une augmentation des IgG de près de 2 g/l.Dans ces conditions,on décide de prolonger le traitement de quelques semaines.

L'amélioration de l'état clinique,ou du moins,de la vitalité de l'enfant se maintiendra au cours de ces six semaines,avec un seul épisode de rhino-pharyngite,rapidement résolutif.Cependant, les valeurs des dosages pondéraux d'immunoglobulines reviendront à leur niveau antérieur,de même que la lymphopénie modérée,et seules se corrigeront les proliférations en présence de mitogènes qui atteindront des valeurs proches ou même supérieures à celles du témoin.Il serait particulièrement intéressant de pratiquer un nouveau bilan après l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 13

HUR. T. né le 16 février 1978

T. est un garçon de quatre ans,qui présente depuis deux ans un asthme et des bronchites.Le bilan réalisé en allergologie a mis en évidence un déficit complet en IgA avec une hyper IgE.Le traitement par le TP5 a amené au bout de trois mois l'apparition d'IgA à un taux mesurable.Il s'agit du premier exemple de traitement d'un déficit en IgA par le TP5.

T. est le second d'une fratrie de deux garçons,né au terme d'une quatrième grossesse (deux fausses-couches entre les deux enfants) avec un poids de 2750g.Dans les antécédents familiaux,on trouve un eczéma infantile chez le père et le frère aîné présente également un déficit complet en IgA,avec absence d'IgE.T. a présenté à l'âge d'un an des otites à répétition paracentésées,ayant conduit à une adénoïdectomie.Le premier épisode de bronchite sifflante est survenu en climat fébrile,à l'âge de deux ans.Ensuite, on note une toux spasmodique nocturne et le bilan allergologique pratiqué à cette époque montre une hypersensibilité à la poussière et aux acariens,justifiant un traitement de désensibilisation. Cette hypersensibilité allergique aux acariens est confirmée à l'âge de trois ans et huit mois,à l'occasion d'une nouvelle crise d'asthme avec sibilances et thorax globuleux.Biologiquement,la numération-formule montre 8700 leucocytes,dont 10% de polynucléaires éosinophiles et 36% de lymphocytes.Le dosage pondéral des immunoglobulines trouve 9 g/l d'IgG, 1,9 g/l d'IgM et des IgA inférieures à 0,03 g/l;en revanche,les IgE totales sont à plus de 1000 unités par ml.Par ailleurs,la croissance staturo-pondérale est correcte et le bilan biologique pratiqué avant la mise en route du traitement par le TP5 ne retrouve sur le plan immunologique que l'absence d'IgA et l'hyper IgE;l'immunité cellulaire est normale;la fonction anticorps est présente avec des allo-hémagglutinines anti-B au 1/128e et des anticorps anti-coqueluche au 1/80e,bien que la réponse à la vaccination anti-poliomyélitique soit faible.

La mise en route du traitement correspond à une poussée d'asthme avec toux incessante et râles dans les deux champs.Cet état ne s'améliorera pas au cours de la première semaine de traitement, qui sera marquée par quelques incidents: sur le plan général,une infection ORL bénigne,avec par ailleurs apparition d'un exanthème débutant au visage et s'étendant au thorax(celui-ci disparaîtra spontanément en quelques jours);sur le plan local,il apparaîtra au point d'injection,environ 1/2 heure après certaines administrations,une tache rouge de 3 cm environ,cette réaction n'étant pas systématique lors de toutes les injections et ne s'accompagnant ni de fièvre ni de dyspnée.L'état général s'améliorera au cours de la seconde semaine de traitement et restera satisfaisant au cours des deux mois suivants.On notera même une diminution de la fréquence des crises,mais ceci est habituel au cours de la période estivale.Le bilan immunologique intermédiaire est relativement semblable au bilan initial;toutefois,on note pour la première fois l'apparition d'IgA à un taux mesurable de 0,10 g/l, réponse qui ne sera pas amplifiée à l'issue des trois mois de traitement (0,12 g/l),le reste du bilan étant inchangé.On ne peut conclure sur cette observation à l'efficacité du traitement,mais ce résultat mérite confirmation.

2. PROTOCOLE DE L'ESSAI

PROTOCOLE D'ETUDE DE L'EFFET CLINIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DU TP5 (ORF 15244) CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE DEFICITS IMMUNITAIRES

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Déterminer la valeur thérapeutique du TP5 chez des malades atteints de maladies associées à des déficits immunitaires.

Déterminer la tolérance du TP5 ainsi que la fréquence et la sévérité de ses éventuels effets secondaires.

Déterminer si TP5 a un effet sur les lymphocytes et sous-populations lymphocytaires.

SELECTION DES PATIENTS

1 L'étude portera sur trente patients des deux sexes ambulatoires et/ou hospitalisés satisfaisant aux critères d'inclusion ci-après.

2 Critère d'inclusion

2.1 Diagnostic

Les patients inclus dans l'étude seront atteints d'au moins une des affections ci-après et présenteront des symptômes cliniques nécessitant un traitement:

a) Déficits immunitaires mixtes et graves

b) Hypogammaglobulinémies variables.

c) Syndrome de Di George et syndrome de Di George partiel

d) Déficits sélectifs en immunoglobulines

e) Syndrome de Wiskott-Aldrich

f) Ataxie telangiectasie

g) Patients ayant subi une thymectomie

h) Déficits de l'immunité cellulaire associés à une infection virale sévère ou une mycose.

i) Déficits de l'immunité cellulaire inclassés.

2.2 Profil immunitaire

Les patients inclus dans l'étude présenteront au moins deux des anomalies ci-après:

a) Absence ou faible nombre de cellules formant des rosettes E

b) Profil immunitaire anormal détecté par anticorps monoclonaux

c) Réponse des lymphocytes aux mitogènes ou aux cellules allogéniques faible ou absente.

d) Tests cutanés négatifs avec deux au moins des antigènes suivants:
Candidine, Trichophyton, Coccidiodine, SKSD, etc...

e) Fonctions des granulocytes (chimiotactisme ou bactéricidie) faibles ou absentes.

f) Production faible ou élevée d'IgG, IgM ou IgA par les lymphocytes circulants stimulés par le PWM.

g) Production d'anticorps faible ou absente déterminée par le test d'immunisation in vivo.

h) Facteur "suppressor" soluble ou cellules "suppressors" induites par la Con A faibles ou élevés.

2.3 Age

Compris entre un mois et soixante dix ans.

3 Critères d'exclusion

3.1 Grossesse

Les patientes susceptibles de procréer devront pour être inclues dans l'étude présenter un test de grossesse négatif et pratiquer une méthode de contraception telle que contraception orale ou dispositif intra-utérin.

./...

3.2 Maladies associées

Les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques, ou d'une manière générale des affections aigües ou chroniques susceptibles de nécessiter des schémas thérapeutiques supplémentaires seront exclus.

3.3 Médicaments associés

Dans l'éventualité où une thérapeutique associée serait requise, la posologie devra être maintenue constante pendant la durée du traitement.

PLAN DE TRAITEMENT

1 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude ouverte comportant un traitement d'une durée maximum de 49 semaines.

Préalablement au début du traitement, les principaux paramètres du profil immunitaire (voir 4.2.2 ci-dessus) seront déterminés au moins en deux occasions et préférablement à un mois d'intervalle.

2 Posologie

Le TP5 sera administré en injections sous-cutanées à des doses de 0,25 mg/kg à 1 mg/kg et la dose maximum par injection ne sera pas supérieure à 10 mg. La fréquence des injections sera quotidienne pendant les deux premières semaines et sera ensuite réduite à 3 fois par semaine pendant au moins deux mois.

3 Contrôles

3.1 Bilan clinique

Un bilan clinique complet sera effectué à l'entrée dans l'étude. Tous les symptômes cliniques seront notés en détail ainsi que les mesures objectives reflétant la sévérité de la maladie. Ce bilan sera répété au début des semaines 2, 4, 6, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45 et 49.
Ce même bilan sera effectué tous les 2 mois chez les patients en rémission complète.

3.2 Bilan immunologique

Un bilan immunologique complet sera effectué à l'entrée dans l'étude. Ce bilan comprendra:

. Taux des immunoglobulines sériques

. Profil immunitaire déterminé par les anticorps monoclonaux

./...

- Numération des lymphocytes formant des rosettes E
- Plusieurs des tests fonctionnels définis en 4.2.2, choisis en fonction de leur pertinence à la maladie particulière.

La numération des lymphocytes formant des rosettes E sera répétée au début des semaines 2, 4, 6, 9, 13*, 17, 21*, 25, 29*, 33, 37*, 41, 45 et 49*.

Tous les tests fonctionnels donnant des résultats anormaux à l'entrée dans l'étude seront répétés au début des semaines 2, 4, 6, 9, 13*, 17, 21*, 25, 29*, 33, 37*, 41 et 49*. Les taux d'Ig sériques seront également déterminés avec cette fréquence.

3.3 Bilan biologique

Un bilan biologique complet comprenant hématologie, enzymologie, chimie biologique du sang et chimie biologique des urines sera effectué au début des semaines 1, 9, 17, 25, 33, 41 et 49.

En outre, l'analyse hématologique sera répétée avec la fréquence des contrôles immunologiques.

APPRECIATION DE LA TOLERANCE

Les patients seront interrogés et/ou examinés en détail à chaque visite. Les données recueillies devront comprendre:

- Les effets secondaires notés en relation avec les thérapeutiques précédentes (période antérieure à l'entrée dans l'étude)
- Tout nouveau symptôme ou diagnostic apparu depuis la visite précédente en précisant la date d'apparition, la nature, la durée, l'intensité, les mesures de correction éventuellement prises, les résultats des mesures de correction. Le clinicien essaiera, de plus, dans la mesure du possible, de préciser si l'effet secondaire est en relation avec l'administration de TP5 de façon certaine, probable ou certainement pas.
- Les changements éventuels observés dans les symptômes ou diagnostics enregistrés précédemment

En cas d'effet secondaire important, les Laboratoires CILAG-CHIMIE devront être immédiatement avertis par téléphone au 727 77 79.

RETRAIT DE L'ETUDE

Les patients sortis de l'étude prématurément devront être soumis aux bilans cliniques, immunologiques et biologiques tels que décrits plus haut.

* facultatif

Les retraits de l'étude peuvent être envisagés pour l'une des raisons suivantes:

- Diminution significative du nombre des globules blancs, plaquettes ou polymorphonucléaires sous l'effet du traitement.
- Augmentation persistante des SGOT ou SGPT. Anomalie persistante de plus d'un test hépatique.
- Fièvre induite par le médicament
- Eruption cutanée
- Diarrhée
- Ulcération des muqueuses
- Protéinurie supérieure à 0,5 g/24 h
- Inefficacité au terme du 2ème mois de traitement.

.II.

ESSAI CLINIQUE DE LA THYMULINE (FTS) DANS LES DYSGAMMAGLOBULINEMIES ET LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMAIRES DE L'ENFANT

ESSAI CLINIQUE DE LA THYMULINE (FTS) DANS LES DYSGAMMAGLOBULINEMIES ET LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMAIRES DE L'ENFANT

PRESENTATION DE L'ETUDE - PROTOCOLE

Réalisée chronologiquement après la mise en route de l'essai clinique du TP 5, et dans la suite logique des résultats enregistrés à Nancy par D. OLIVE et coll. (P. BORDIGONI, G. FAURE, M. C. BENE, M. DARDENNE, J.F. BACH, J. DUTEILLE et D. OLIVE, Lancet, 1982 N° 8293, II, 293-297) dont les éléments essentiels nous avaient été communiqués, cette étude a été orientée à l'origine dans un sens très différent de la précédente. Précisons qu'elle se poursuit actuellement, et que nous ne relaterons ici que les huit premiers dossiers sont nous avons eu la charge.

Contrairement à celui de l'étude précédente, le recrutement s'est adressé en premier lieu à des malades ambulatoires, dont la caractéristique commune est une dysgammaglobulinémie, et notamment chez sept d'entre eux, un déficit en IgA sérique. On sait que le déficit en IgA sérique, fréquent dans la population globale, ne s'accompagne pas toujours de manifestations pathologiques, mais il s'agit ici de malades présentés à la Consultation d'Immunologie avec un passé d'infections ORL ou bronchopulmonaires à répétition, et pour lesquels un traitement étiopathogénique représenterait un progrès indiscutable. La thymuline, nonapeptide de synthèse dont les propriétés immunomodulatrices étaient bien connues, et dont la tolérance en injection intraveineuse semblait bonne, apparaîssait comme un traitement logique de ces affections attribuables pour certaines d'entre elles à une dysrégulation T/B.

Les buts de l'étude, définis dans le protocole (v. Annexe 4) étaient les suivants :

1) Apprécier la tolérance clinique et biologique de la forme injectable de la THYMULINE, administrée par voie sous cutanée à la posologie de cinq microgramme par Kg de poids corporel, quotidiennement pendant quinze jours, puis trois fois par semaine en traitement d'environ trois mois.

2) Rechercher la correction d'une dysgammaglobulinémie, et en particulier celle du déficit en IgA sérique selon ce protocole de traitement.

3) Evaluer le déficit de l'immunité cellulaire associé et son évolution sous traitement. Apprécier l'effet du traitement dans quelques cas de déficit immunitaires primaires de l'enfant.

Cet essai élargit notablement le spectre des malades pédiatriques traités par la THYMULINE, et comporte le traitement de déficits dissociés en IgA accompagnés de manifestations infectieuses et allergiques. L'une de ses caractéristiques essentielles est que malgré sa lourdeur, il a été réalisé en consultation pour le suivi immunologique, et à domicile pour le traitement et les examens biologiques de routine.

.../...

1. MATERIEL ET METHODES

1.1 Malades

L'étude porte sur huit malades, dont sept enfants (2 garçons et 5 filles agés de 14 mois à 14 ans) et un adulte de trente ans suivi par le département de pédiatrie depuis l'enfance. Ces malades sont suivis par la Consultation d'Immunologie de l'Hôpital Necker ; un certain nombre d'entre eux ont été spécifiquement adressés par des services de pneumologie et d'allergologie pour la mise en place de ce traitement. Les traitements d'une durée de neuf à quatorze semaines se sont déroulés entre le 29 Mars 1982 et le 1er Septembre 1982.

Le tableau I présente dans chaque cas , le diagnostic, les dates de début et de fin de traitement, le poids du sujet, la posologie, et des indications concernant la tolérance et les épisodes infectieux apparus au cours du traitement. Les dossiers sont résumés ci-après :

1.1.1 Présentation des dossiers

- Dossier n° 1 : VAZ. F., 5½ ans, déficit isolé en IgA avec excès d'IgE

  VAZ. F. est une fille agée de 5½ ans présentant un déficit complet en IgA diagnostiqué à l'occasion d'une pneumopathie, faisant suite à des infections ORL à répétition, et accompagné d'un virage des réactions tuberculiniques qui amènera un traitement par l'Isoniazide. La dysgammaglobulinémie comprend un déficit complet en IgA avec un excès d'IgE, et une fonction anticorps normale. L'immunité cellulaire est normale.

  L'introduction de la thymuline n'aura pas d'effet sur le taux sérique d'IgA, ni sur l'IgE. Le traitement sera poursuivi 12 semaines et correspondra à une certaine amélioration clinique.

- Dossier n° 2 : MEF . Z., 5 ans, ataxie telangiectasie

  MEF. Z. est une fille agée de 5 ans atteinte d'ataxie telangiectasie avec déficit complet en IgA, et en IgG4, avec un taux sérique d'IgG inférieur à la moyenne pour l'âge et un taux d'IgM élevé. La fonction anticorps est conservée, ainsi que la réponse immune à médiation cellulaire avec des intradermo-réactions positives, mais la lymphocytose est sub-normale, et le taux des lymphocytes T est abaissé à 23 % ; les réponses prolifératives sont normales. Le tableau clinique comprend, outre les signes neurologiques de la maladie, un passé d'infections bronchopulmonaires sévères avec un bilan de la fonction respiratoire perturbé. Par ailleurs l'enfant a reçu une triple antibiothérapie, à la suite d'une méningite lymphocytaire non étiquetée, et un traitement continu par l'Isoniazide.

.../...

La thymuline est introduite chez cet enfant dans un mauvais état broncho pulmonaire, et le traitement sera maintenu pendant quatorze semaines, sans aucun succès apparent, notamment sur le taux des IgA qui restera nul.

- Dossier n° 3 : DEL. T., 5½ ans, déficit partiel en IgA et allergie-excès d'IgE

DELT. T. est un garçon agé de 5½ ans, qui après un eczéma constitutionnel présentera une allergie respiratoire à de nombreux antigènes. La dysgammaglobulinémie comprend un déficit partiel en IgA, un excès d'IgE et d'IgM et une absence d'IgD. Les taux d'anticorps circulants sont très faibles. L'immunité de type cellulaire est normale. L'enfant sera traité douze semaines par la thymuline et développera au cours du traitement une rougeole clinique sans complications, et une poussée d'eczéma. Il n'y aura pas d'évolution notable du bilan immunologique.

- Dossier n° 4 : VAN. V., 13 ans, déficit isolé en IgA avec excès d'IgE

VAN. V. est un garçon agé de treize ans qui présente une allergie d'origine familiale, avec un passé d'infections ORL à répétition, et une hypersensibilité au pollen. La dysgammaglobulinémie comprend un déficit complet en IgA avec absence d'IgD et excès d'IgE. Le reste du bilan immunologique est apparemment normal.

Le traitement par la thymuline sera poursuivi dix semaines, sans aucune amélioration clinique et sans modification des taux sériques d'immunoglobulines.

- Dossier n° 5 : CUL. S., 13 ans, déficit isolé en IgA

CUL. S. est une fille agée de treize ans, avec un passé de rhinopharyngites avec bronchites à répétition, ainsi que d'otites avec parasynthèses itératives. Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont normales. Le dosage pondéral des immunoglobulines montre un taux d'IgG supérieur à la moyenne pour l'âge, de l'ordre de 20g/l, une absence complète d'IgA et d'IgD, des IgM à un niveau élevé et des IgE à un taux mesurable normal.

Le traitement par la thymuline sera poursuivi pendant dix semaines;la tolérance ne sera pas parfaite, avec des crises migraineuses et des rash fugaces. Il n'y aura pas d'évolution du bilan immunologique, et l'ensemble du tableau clinique restera inchangé.

.../...

- Dossier n° 6 : GRU. G., 31 ans, agammaglobulinémie

GRU. G. est un homme agé de 31 ans, qui présente une agammaglobulinémie sévère portant sur toutes les classes d'immunoglobulines, avec une fonction anticorps nulle. Son histoire médicale comprend par ailleurs un purpura thrombopénique survenu en climat fébrile traité par le Cortancyl à l'age de 17 ans, une anémie hémolytique auto-immune avec Coombs positif de type IgG, IgM et complément ; enfin des infections bronchiques, pulmonaires et ORL à répétition. L'agammaglobulinémie est de découverte tardive, et un traitement continu par des gammaglobulines standard par voie intramusculaire est mis en place ; il lui assure un taux minimal d'IgG, qui ne dépasse jamais 2,5 g/l. L'état général est précaire, bien qu'il ait été largement amélioré par les gammaglobulines.

Le traitement par la thymuline sera poursuivi pendant trois mois, les injections de gammaglobulines étant maintenues. Il y aura une amélioration sensible de l'état clinique, malgré une infection ORL survenue pendant la première quinzaine de traitement, sans évolution notable des taux sériques d'immunoglobulines ; une augmentation isolée d'IgG, et l'apparition d'IgA à un taux faible n'ont pas été confirmées.

- Dossier n° 7 : BRE. S., 8 ans, ataxie telangiectasie

BRE. S. est une fille agée de huit ans qui présente une ataxie telangiectasie. Le tableau clinique et biologique est complet et s'accompagne d'une atteinte pulmonaire, qui est restée surtout radiologique. Le déficit immunitaire comprend une lymphopénie, un déficit de la fonction T avec un nombre de cellules T abaissé et une réponse lymphoblastique faible, une dysgammaglobulinémie avec un excès d'IgG et d'IgM, un déficit complet en IgA et des IgG4 à un taux normal.

Plusieurs traitements de type immunomodulateur ont été tentés sans effet durable, notamment un traitement de longue durée par le lévamisole, et un traitement de six mois par le TP 5 ; la thymuline a été introduite après une période de wash out de trois mois. Les taux sériques d'immunoglobulines seront inchangés, mais il y aura une amélioration sensible de la fonction cellulaire.

- Dossier n° 8 : DUR. C., 13 mois, Di George

DUR. C. est une fille agée de 13 mois qui présente un syndrome de Di George attesté par une cardiopathie cyanogène (opérée à l'age de six mois), une hypocalcémie précoce, un syndrome dysmorphique et un grand retard staturo-pondéral ; il y a des troubles neurologique et un déficit immunitaire modéré, avec une population T déficitaire, mais une réponse normale aux stimulations et une fonction anticorps conservée.

.../...

Le traitement par la thymuline poursuivi pendant 9 semaines, n'aura qu'une influence limitée sur l'évolution des paramètres immunologiques.

1.1.2 Caractères de ce recrutement

La population définie par ces huit dossiers est représentative des patients d'une consultation d'immunologie, dont l'état clinique est à la limite d'une pathologie banale telle qu'elle pourrait être rencontrée parmi des enfants du même âge. Chez certains d'entre eux cependant, le déficit immunitaire entraine des troubles plus graves qui ne permettent qu'une petite autonomie, et donc le pronostic à long terme est défavorable. On fera donc la distinction entre les quatre enfants présentant un déficit en IgA isolé ou accompagné d'une dysgammaglobulinémie mineure, des déficits vrais : deux cas d'ataxie telangiectasie, un cas d'agammaglobulinémie et un cas de syndrome de Di George.

1.2 Présentation et posologie

La THYMULINE, sous l'appellation CY 213 E est présentée sous forme lyophilisée en flacons individuels contenant 100 µg du produit au sein d'un excipient. Le produit doit être mis en solution en ajoutant 0,5 ml par flacon du solvant approprié fourni avec le produit. La solution est préparée extemporanément.

L'injection est réalisée en sous cutané, la posologie chez l'enfant est de 5 µg/kg de poids corporel, arrondis au multiple supérieur de 50 µg. Au delà de quinze ans, elle est de 2 µg/kg de poids, également arrondis au multiple supérieur de 50 µg.

Le traitement est administré à raison d'une injection par jour pendant quinze jours, puis trois fois par semaine pendant environ deux mois et demi ; sa durée totale est d'environ trois mois.

1.3 Traitements associés

Les malades inclus dans le protocole ont pu recevoir en même temps que la THYMULINE, un ou plusieurs médicaments associés (voir TABLEAU II). Au cours des épisodes infectieux notamment, ont été administrés différents antibiotiques, dont on sait qu'ils peuvent modifier les réponses immunitaires (W.E.HAUSER,Ann.J.Med, 1982, 72, 711) et des produits à visée bronchopulmonaires, béta-stimulants, théophylline, CROMOGLYCATE, etc... Parmi les traitements au long cours, l'ISONIAZIDE (VAZ. F. N° 1, et MEF. Z. N° 2) le GARDENAL (DUR. C. N° 8), les GAMMA GLOBULINES (GRU. G. N° 6) et chez VAN. V. N° 4) une désensibilisation spécifique au pollen et un traitement homéopathique.

Dans l'ensemble, toutefois, l'influence de la polymédication sur le traitement est peu probable, ou attendue (chez GRU. G. N° 6).

.../...

1.4 Dosages biologiques

1.4.1 Dosages pondéraux d'immunoglobulines

Les dosages pondéraux d'immunoglobulines ont tous été réalisés par le Service d'Hématologie de l'Hôpital NECKER, par la méthode d'immunodiffusion radiale (technique de MANCINI) (G. MANCINI et coll, Immunochemistry 1965, 2, 235-254) pour les IgG, IgA, IgD et IgM, ou par méthode radioimmunologique pour les IgE. Ils figurent dans les tableaux en g/l et en UI/ml respectivement. Les dosages ont été réalisés sur prélèvements frais, ou sur les prélèvements de sérum effectués par les laboratoires de ville aux temps intermédiaires et conservés au froid.

Les sous classes d'immunoglobulines G et A, et les allotypes Gm et Km des enfants MEF. Z. N° 2 et BRE. S. N° 7 ont été déterminés dans le Laboratoire d'Immunogénétique (UNITE INSERM N° U-78 sur la génétique des protéines humaines) par Mme L. RIVAT-PERAN (L. RIVAT PERAN et Coll, CLin. Immunol. Immunopathology, 1981, 20, 99-110).

1.4.2 Détermination des sous-populations lymphocytaires

Les lymphocytes du sang périphérique des malades sont isolés sur gradient de FICOLL HYPAQUE, et les taux de cellules formant rosette avec les érythrocytes de mouton traités à la neuraminidase et la numération des lymphocytes portant des Immunoglobulines de surface marquées avec le fragment $f(ab')_2$ anti f(ab) IgG, sont déterminés selon des méthodes décrites (A. DURANDY et Coll. Clin. Immunol. Immunopathology, 1975, 4, 440).

La numération des sous-populations lymphocytaires par les anticorps monoclonaux est réalisée par immunofluorescence indirecte, avec les anticorps monoclonaux OKT3, OKT4, OKT6, OKT8, et OKM1 (ORTHO N.J.). Ces déterminations sont faites selon des méthodes décrites (F. VAN DIN TOY, A. DURANDY, C. GRISCELLI et M.A. BACH, Scand. J. Immunology, 1981, 14, 193-200) dans le laboratoire du Pr. Jean François BACH, ou dans notre laboratoire.

1.4.3 Fonctions cellulaires

Les lymphocytes du sang périphérique sont cultivés du milieu RPMI 1640 additionné de sérum humain inactivé à 20 % provenant de donneurs AB+ et contenant des antibiotiques. Les proliférations lymphoblastiques produites par les lectines sont évaluées en nombre de coups par minute d'incorporation de thymidine tritiée. Les nombres figurant dans les tableaux sont en 10^3 cpm, les chiffres entre parenthèses correspondent aux réponses lymphoblastiques des témoins du jour. Les tests de transformation lymphoblastique ont été déterminés pour la Phytohémagglutinine (PHA), le Poke Weed Mitogen (PWM), la Concanavaline A (CON A), et pour les antigènes tuberculinique (PPD), tetanique (TET) et la candidine (CAN). On peut

.../...

considérer comme nulle une réponse inférieure à 4000 cpm, comme normale une réponse supérieure à 10000 cpm, les réponses entre 4 et 10000 étant considérée comme intermédiaires (E. VILMER, Déficits Immunitaires Héréditaires et virus d'EPSTEIN BARR, thèse de doctorat en médecine, université Paris VI, 1982).

La réaction mixte lymphocytaire est réalisée avec des cellules irradiées et par comparaison avec deux témoins du jour T1 et T2. On se reportera pour les détails de la méthode à la référence (C. GRISCELLI et Coll, J. of Paediatrics, 1978, 93, 404). Les chiffres figurant dans les tableaux correspondent aux prolifération en 10^3 cpm malade contre témoin 2 irradié/témoin 1 contre témoin 2 irradié indiqué entre parenthèses.

La cytotoxicité à médiation cellulaire est considérée comme ininterprétable (un), si la prolifération en macroculture est insuffisante. Elle est indiquée dans les tableaux au rapport lymphocytes du sujet / cellules cibles 50 : 1.

1.4.4 Evaluation de la fonction anticorps

La fonction anticorps est évaluée par la détermination des titres sériques en anticorps dosés selon des méthodes standard. Les plus fréquemment dosés ont été les suivants :

- anticorps de vaccination
  - . anti virus poliomyélitique de type I, II, III
  - . anti tétanique
  - . anti coquelucheux
- anticorps naturels
  - . anti cytomégalovirus
  - . allohémaglutinine anti A et anti B (de type IgM)
  - . sérologie Epstein Barr

Les dosages d'anticorps anti EBV, VCA, EA et EBNA ont été réalisés au Centre International de Recherches sur le Cancer à Lyon (Dr. GIlbert LENOIR). La technique utilisée est décrite (J.M. SEGNEURI, M.C. KRESSMANN, M.F. LAVOUE, G. SAEZ, G. LENOIR, Nouvelle Presse Médicale, 1978, 44, 4005). Les anticorps anti VCA sont détectés par immunofluorescence indirecte sur lignée lymphoblastoide dérivée de lymphome de Burkitt. Les anticorps anti EA sont détectés par immunofluorescence indirecte sur une lignée Raji. Les anticorps anti EBNA sont détectés par la réaction d'immunofluorescence anti complément (ACIF).

. La positivité des anticorps anti rougeoleux a été vérifiée chez l'enfant DEL. T. N° 3.

.../...

1.5 Autres paramètres biologiques d'exploration courante

- Les numérations globulaires et les formules sanguines ont été déterminées à l'occasion de chaque consultation, et systématiquement tous les 15 jours par le laboratoire de ville. La surveillance hématologique a donc été régulière.
- Le dosage des transaminases et des phosphatases alcalines a été fait avant et après traitement.
- Un ionogramme sanguin a été fait avant et après traitement.
- Un dosage du complément total CH 50 ou du C' a été fait avant et après traitement.

1.6 Bilan d'auto-immunité

Il comprend les examens suivant réalisés avant et après traitement :

- recherche d'anticorps irréguliers par le test de Coombs direct.
- recherche d'aglutinines irrégulières.
- recherche de facteurs antinucléaires.
- tests Latex et Waaler Rose.
- dosage des anticorps anti DNA.

2 RESULTATS

2.1 Tolérance

2.1.1 Tolérance locale

Dans les huit cas répertoriés, la tolérance locale et la tolérance immédiate de la THYMULINE sont excellentes. Les injections sous-cutanées sont modérément douloureuses, plusieurs sujets éprouvent cependant une sensation de brûlure. Toutefois l'élevure due à l'injection se dissipe rapidement, ne laissant jamais de tache au point de piqure.

2.1.2 Tolérance clinique générale

Aucun malaise n'a été signalé dans les suites immédiates de l'injection. Chez 6/8 malades la tolérance est parfaite.

On peut signaler chez DEL. T. N° 3 la réapparition d'un eczéma au cours de la première quinzaine de traitement, dont l'imputation ne peut être faite chez cet enfant sujet à des allergies cutanées.

En ce qui concerne l'enfant CUL. S. N° 5, il n'y a pas eu de réaction locale ou générale, mais au cours de la première semaine de traitement est signalé un malaise passager avec nausées, troubles oculaires, céphalées tenaces, d'allure nettement migraineux ; beaucoup plus tard, au cours du troisième mois de traitement ; il y aura quelques rash fugaces et même une éruption durable formée de petites pustules. On peut donc considérer que chez ce sujet la tolérance n'est pas parfaite, mais là encore l'imputation ne peut être retenue.

Il est important de noter que trois sujets au moins, VAZ. F. N° 1, DEL. T. N° 3, et VAN. V. N° 4 présentent des allergies respiratoires et cutanées, confirmées par un taux élevé d'IgE sériques et une éosinophilie supérieure à la normale, et qu'en dehors de l'eczéma signalé ci-dessus pour DEL. T., il n'y a pas eu d'exacerbation des symptomes. Il faut souligner la bonne tolérance psychologique de ce type de traitement car malgré le caractère contraignant des injections, l'adhérence a été parfaite.

2.1.3 Tolérance biologique

La tolérance biologique de la thymuline est bonne dans 8/8 cas : il n'a jamais été noté d'influence défavorable du traitement sur les paramètres hématologiques, sur la fonction

.../...

hépatique ou rénale. L'immunotoxicité recherchée à titre systématique dans les traitements par immunomodulateurs, en comparant avant et après traitement les marqueurs d'auto-immunité, est absente : après trois mois de traitement les différents tests restent négatifs, et les anticorps anti DNA n'ont pas varié. Enfin le taux de complément sérique n'est pas abaissé après traitement.

2.2 Efficacité clinique

L'évolution sous traitement est variable ; l'absence d'informations précises sur la période des trois mois précédant le traitement, et le fait que le début coïncide avec la fin de la période d'hiver, feront qu'il est bien difficile de dégager des critères pertinents d'efficacité clinique. Ainsi que le montre le Tableau III, 6/8 malades ont fait au moins un épisode infectieux sous traitement, 5/8 ont reçu des antibiotiques.

VAZ. F. N° 1 : est traitée par la thymuline dans un contexte d'épisodes allergiques et d'infections ORL à répétition. Les trois premières semaines du traitement correspondent à une certaine amélioration de son état ; il y aura une rechute au bout d'un mois, mais l'évolution d'ensemble est plutôt favorable.

MEF. Z. N° 2 : est un enfant souvent infecté avec un mauvais état broncho-pulmonaire. Le premier mois de traitement ne correspond à aucune amélioration du syndrome bronchopulmonaire, mais par la suite son état s'améliorera nettement.

DEL. T. N° 3 : fera sous traitement une rougeole clinique sans complications ; il n'y a aucun effet apparent du traitement par la thymuline.

VAN. V. : est un sujet à rhinites et poussées d'asthme, exacerbées au printemps, qui ne seront pas modifiées par le traitement.

CUL. S. N° 5 : présentera un état général satisfaisant tout au long du traitement ; une angine se déclarera après trois mois de traitement, banale et traitée par l'ORACILLINE.

GRU. G. N° 6 : verra une recrudescence d'infection ORL et broncho-pulmonaire au cours de la première quinzaine de traitement, mais par la suite il y aura une amélioration sensible de l'état clinique, et une impression subjective de mieux exprimée par le malade ; un abcès dentaire banal sera traité sous couverture antibiotique.

BRE. S. N° 7 : l'état de cet enfant atteinte d'ataxie telangiectasie sera stationnaire tout au long du traitement.

DUR. C. N° 8 : présentera au bout d'un mois de traitement une infection broncho-pulmonaire banale, qui justifiera une hospitalisation et un traitement vigoureux par triple antibiothérapie, étant donné les risques du déficit immunitaire.

.../...

En conclusion, 4/8 malades ont été plutôt mieux, aucun n'a vu son état aggravé, mais pour un seul d'entre eux, la période de traitement a correspondu à une absence complète de manifestations infectieuses.

2.3 Efficacité biologique*

* Nous entendons par ce terme l'efficacité mesirée par l'évolution, classiquement considérée comme favorable, de certains paramètres immunitaires, et à défaut toute modification durable d'un paramètre significatif contemporain du traitement.

2.3.1 Immunité humorale (Tableaux V et VI)

Du point de vue de l'immunité humorale, ce recrutement de malades comportait 5 déficits complets en IgA, associé dans trois cas à un déficit en IgD (sans signification pathologique) et dans deux de ceux-ci à une hyperproduction d'IgE (avec allergie). Les deux sujets atteints d'ataxie telangiectasie présentaient un déficit en IgA et un excès d'IgM, mais MEF. Z. N° 2 présente de plus un déficit associé en IgG4 (dosé au 1/4) alors que BRE. S. N° 7 n'a pas de déficit en IgG4. Cette typologie est résumée dans le tableau IV.

Les dosages des sous classes IgA 1 et IgA 2, ainsi qu'IgG4, et la caractérisation des IgG 1 et Ig G2 ont été effectués chez les enfants MEF. Z. N° 2, DEL. T. N° 3, CUL. S. N° 5, BRE. S. N° 7. Le seul déficit trouvé est le déficit complet en IgG4 chez MEF. Z..

On peut dire qu'en aucun cas il n'y a eu correction même partielle d'un de ces déficits en IgA, ou en IgD, ou d'un excès d'IgE sous traitement. Les fluctuations des taux sériques apparaissent comme modestes, et plus probablement liés aux états infectieux intercurrents. C'est ainsi que chez DEL. T. N° 3, l'apparition d'une rougeole correspond à un pic de synthèse des immunoglobulines IgG, IgA et IgM.

En ce qui concerne la fonction anticorps, telle qu'elle pourrait être mesurée par les taux sériques d'anticorps naturels ou de vaccination, nous ne disposons pas de taux mesurés avant et après traitement.

Dans le cas de GRU. G. N° 6, malade adulte agammaglobulinémique traité par des injections intramusculaires de gammaglobulines bimensuelles, et dont le taux sérique moyen en IgG était de 2,4 g avant traitement, on a pu noter une augmentation modérée des IgG circulantes (dosées trois jours après chaque nouvelle injection de gammaglobulines). La tendance observée n'a pu être confirmée, le malade n'ayant pas été revu en consultation.

.../...

A noter enfin que dans les deux cas où une détermination a été faite après traitement VAZ. F. N° 1 après 26 semaines et CUL. S. N° 5 après 13 semaines de pause, les taux sériques d'immunoglobulines sont restés voisins des taux mesurés au cours du traitement.

2.3.2 Lymphopoièse et populations lymphocytaires (Tableau VII)

Parmi les sujets traités, 3/8 seulement présentent un déficit de la lymphopoièse, et encore est-il modéré chez MEF. Z. N° 2 dont le chiffre absolu en lymphocytes ne descendra pas en dessous de 1100 et chez GRU. G. N° 6. Les chiffres sont variables, parfois franchement bas chez BRE. S.. A noter que chez DUR. C. N° 8, le nombre de lymphocytes circulants est élevé, souvent entre 5000 et 6000/mm3, ce qui est habituel dans les Di George.

Il n'y a eu aucune variation univoque de ce paramètre au cours du traitement. Les sous-populations lymphocytaires ont modérément varié au cours du traitement. La tendance générale est à la normalisation des paramètres : les sous-populations T (marquée par l'OKT3) et T4 (inducteur, marquée par l'OKT4) semblent inchangées alors que les sous-populations T8 (suppresseur, marquée par l'OKT8) et B (porteur d'immunoglobulines de surface) semblent augmentées avec dans plusieurs cas une "normalisation" du rapport T4/T8.

En ce qui concerne les populations T, 6/8 seulement des dossiers sont interprétables, VAN. V. et BRE. S. n'ayant à ce jour qu'une seule série de mesures pertinentes.

- VAZ. F. N°1 : présente des populations T normales. Le seul élément notable est une augmentation des lymphocytes B circulants dont la population atteint 16 % en fin de traitement.

- MEF. Z. N° 2 : est très déficitaire en lymphocytes T, déficit confirmé sur les sous-populations T4 et T8, avec de plus un déficit supplémentaire en T8. La seule modification notable est une augmentation relative de la proportion des T8, avec normalisation de rapport T4/T8 qui passe de 6 à 1.6. Les B circulants, peu nombreux, sont inchangés.

- DEL. J. N°3 : chez cet enfant normal du point de vue des populations lymphocytaires, les T3, les T4, les T8 ainsi que le rapport T4/T8 restent inchangés ; on voit une augmentation des lymphocytes B circulants de 3 % à 9 %.

- VAN. V. N° 4 : est un enfant normal du point de vue des populations T. Il y a une augmentation sensible des B circulants dès la 2ème semaine de traitement.

.../...

- CUL S. N° 5 : présente des populations T à la limite inférieure de la normale, et des lymphocytes B en nombre normal ; par ailleurs il existe une population marquée par l'OKT6 à raison de 6 %. Une augmentation importante des lymphocytes T (T3 de 44 % à 62 %, T4 de 34 % à 44 % et T8 de 7 % à 14 %) après 15 jours de traitement ne sera pas maintenue à la huitième semaine ; cependant le rapport T4/T8 passe de 4,8 à 3,1 puis à 2,3 et les T6 disparaîtront. Les B accuseront une petite diminution à la deuxième semaine, mais une remontée sera visible en fin de traitement.

- GRU. G. N° 6 : chez cet homme agammaglobulinémique, les T3, T4, T8 sont à la limite inférieure de la normale avec un rapport T4/T8 normal et une population B faiblement représentée. En fin de traitement, après 13 semaines, on comptera 73 % de T3 dont le chiffre absolu aura doublé. Il y aura par ailleurs disparition des T6, mais pas d'apparition de lymphocytes B.

- BRE. S. : est déficitaire en T et B ; un petit nombre de B est présent en fin de traitement.

- DUR. C. N° 8 : est atteinte d'un syndrome de Di George avec déficit immunitaire modéré qi ne se traduit que par une proportion de T légèrement inférieure à la normale et un relatif déficit en T8 (T4/T8 voisin de 4). Le traitement semble normaliser le rapport T4/T8 et fait apparaître une très légère augmentation des B.

En conclusion, chez 4/8 malades, on note une tendance à la normalisation des sous-populations T, chez 5/8 malades une élévation de la population B, chez 2 malades une disparition des T6, et chez aucun une aggravation du déficit éventuel.

2.3.3 Evolution des fonctions lymphocytaires (TABLEAU VIII)

Nous ne disposons de chiffres avant et après traitement qu'en ce qui concerne les réponses prolifératives aux mitogènes et aux antigènes. Selon ce critère, 3 sujets seulement sur 8 présentent des réponses anormales au sens où nous les avons définies précédemment (p). Sur l'ensemble des cas toutefois, il y a amélioration nette des performances, et les trois malades déficients se sont normalisés ou au moins améliorés sous traitement :

- VAZ. F. N° 1 sur le chiffre de proliférations en pokeweed.
- CUL. S. N° 5 améliore globalement ses performances, bien que celles du témoin du jour à J0 soient sujettes à caution.
- BRE. S. N° 7, enfin, nettement déficitaire puisque ses performances sont nulles, arrive à des chiffres intermédiaires. Y compris en antigène (candidine et antigène tétanique ; la réaction tuberculinique reste nulle).

.../...

2.3.4 Effets secondaires du traitement (Tableau IX)

Il n'y a eu aucune sortie de protocole pour intolérance biologique, et l'ensemble des paramètres répertoriés est resté normal au cours du traitement. Les paramètres hématologique d'exploration courante, les transaminases, les ionogrammes sanguins sont restés normaux et inchangés. Le complément est resté normal. En ce qui concerne le bilan d'autoimmunité, il est négatif dans 6/8 cas.

- chez GRU. G. N° 6 il y a apparition après traitement d'un taux mesurable d'anticorps anti-DNA de 12 % qui reste donc dans les limites de la normale.
- chez BRE. S. N° 7, il y a apparition de facteurs antinucléaire à un taux modéré, sans signification nécessairement pathologique ou iatrogène.

.../...

3 DISCUSSION

Cette analyse de huit dossiers de pédiatrie ne permettra pas de généraliser les résultats obtenus à l'utilisation de la thymuline dans les déficiences immunitaires de l'enfant ; cependant, sur le critère commun de déficit humoral, et plus précisemment du déficit en IgA, on peut parler d'échec thérapeutique de la forme injectable, administrée en sous-cutané et à la posologie indiquée, car les bénéfices marginaux rencontrés ne nous paraissent pas compenser dans ces affections la lourdeur du protocole.

3.1 Protocole

Cette étude s'insère dans un ensemble de travaux concernant l'utilisation de la Thymuline chez l'homme, travaux coordonnés par le Pr. Jean François BACH. Concernant la Thymuline, elle-même, il s'agit de travaux de Phase II destinés à préciser les indications du produit, faisant suite aux premiers essais thérapeutiques et au premier succès enregistré dans les immunodéficiences primaires de l'enfant (Bordigoni et al,Lancet 1982, p.1). Concernant la voie d'administration sous-cutanée et la posologie, la nécessité de considérer la tolérance locale et la biodisponibilité, en font une étude de phase I/II. En même temps que cette étude, ont été réalisés une étude de biodisponibilité chez le volontaire sain adulte (mesurée par l'activité Facteur Thymique sérique du sérum après administration de thymuline), une étude en double aveugle dans les cancers bronchiques opérés, une étude dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, et la suite des travaux référencés ci-dessus chez les enfants immunodéficients.

Le protocole utilisé, conçu comme un protocole en ouvert, a eu pour caractéristique essentielle de s'adresser à des malades ambulatoires de la Consultation d'Immunologie Pédiatrique ; il a donc nécessité pour le suivi des paramètres cliniques et biologiques, la mise en place des relais auprès du médecin traitant ou du laboratoire d'analyse médicale. Des contraintes de temps, et parfois de coût, ont limité l'importance des bilans intermédiaires. Certains objectifs, notamment l'évaluation de la pharmacocinétique formelle du produit par la mesure de l'activité "Facteur Thymique Sérique" n'ont pu être recherchés en pratique, dans le contexte concret de la consultation.

Le recrutement des malades s'est fait en cours de consultation, au cours d'un entretien où la Thymuline a été présentée aux parents comme une tentative thérapeutique de reconstitution immunitaire appuyée sur les résultats acquis chez l'animal et les premiers résultats chez l'enfant et sur la bonne tolérance habituellement rencontrée avec tous les facteurs thymiques. Le médecin traitant a été informé de la mise en route du protocole, et convié à participer par ses observations à la surveillance du traitement.

.../...

Les classes de recrutement retenues ont volontairement privilégié le déficit de l'immunité humorale : la possibilité de traiter les déficits complets en IgA, la fréquence de ce déficit dans la population générale, et l'existence d'un paramètre facilement mesurable confortaient cette orientation. Le recrutement d'un plus grand nombre de cas, justifie par les variantes connues du déficit en IgA, qui peut être associé à l'excès d'IgE, ou à un déficit en sous classe IgG, n'a pas été recherché, compte tenu de l'inefficacité de la thymuline à corriger les déficits que nous avons traités et dans l'attente d'une modification du protocole d'administration. L'inclusion de déficit cellulaire T, en particulier les syndromes de Di George permettait la comparaison avec d'autres traitements immunostimulants du fait de l'expérience accumulée dans le Service d'Immunologie et d'Hématologie. Ceci est également vrai des ataxies telangiectasies, dont l'évolution naturelle est bien codifiée, et dont de nouveaux cas seront inclus dans la suite de ce protocole. Un adulte, atteint d'agammaglobulinémie sera inclus dans l'étude par référence avec le cas décrit par Bordigoni et al. (Bordigoni et al. Lancet 1982, Vol II, p 293).

3.2 Modalités d'application

Il est assez satisfaisant de remarquer que compte tenu de la lourdeur du protocole, tant dans la voie d'administration inhabituelle quand le bénéfice attendu est incertain, que dans la complexité des bilans biologiques, le déroulement de cet essai thérapeutique s'est fait dans de bonnes conditions. La plupart des contrôles prévus ont été réalisés, l'évolution clinique a été suivie régulièrement, un seul malade est sorti du protocole avant douze semaines de traitement à cause d'un incident d'approvisionnement, à la 9ème semaine. Quelques critiques en forme d'autocritique sont à faire cependant :

- sur le plan de l'évolution clinique, on aurait peut être pu mieux codifier à l'aide d'une fiche standard les éléments à prendre en compte. Ainsi, le nombre et la durée des épisodes infectieux dans la période de référence avant traitement, puis au cours du traitement ne sont pas toujours obtenus de l'entourage avec toute la précision nécessaire.
- on peut regretter l'absence quasi complète des réactions d'hypersensibilité retardée cutanée comme témoins de l'immunité cellulaire, malgré les problèmes de réalisation et de lecture qu'ils posent en consultation.
- Le dosage du Facteur thymique sérique n'a pas été fait systématiquement.
- On ne dispose pas du dénombrement des lymphocytes T chez VAN. V. N° 4 et BRE. S. N° 7.

Un bilan biologique après traitement aurait été souhaitable et ne sera disponible que chez quelques malades.

En revanche, les numérations et formules sanguines, ainsi que les prélèvements de sérum ont été réalisés à bonne date et le dosage pondéral des immunoglobulines centralisé par le laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Necker est un paramètre fiable.

.../...

En ce qui concerne les thérapeutiques associées indiquées sur le TableauII, elles sont généralement banales et n'ont pas été administrées en continu, en dehors peut être de l'ISONIAZIDE chez VAZ. F. N° 1 et MEF. Z. N° 2, et de la supplémentation en gammaglobulines indispensable à GRU. G. N° 6. Ceci est à l'avantage des essais cliniques relatifs à des déficits immunitaires à un stade bien compensé. On peut enfin considérer que l'effet placebo a pu jouer un rôle important.

3.3 Analyse critique des principaux résultats

Ce travail confirme la bonne tolérance de la Thymuline, même chez des sujets au terrain allergique ou considérés comme sensibles aux réactions d'autoimmunité. Ceci mérite d'être souligné dans la mesure où le risque d'immunotoxocité est à évaluer dans toute thérapeutique immunomodulatrice.

En termes d'efficacité clinique, VAZ. F. N° 1 est le seul cas où une amélioration de l'état général au cours du traitement, et une plus grande benignité des épisodes infectieux ultérieurs, ont paru justifier une reprise du traitement après sept mois d'interruption ; les résultats de cette deuxième phase ne sont pas disponibles. GRU. G. manifestera une impression subjective de mieux sans aucune évolution des paramètres biologiques. Les manifestations infectieuses aiguës et les poussées d'asthme ne paraissent en aucun cas modifiées par le traitement. Il est certain que le recul n'est pas suffisant dans tous les cas, et que l'absence d'observation dans la période des mois suivant l'arrêt du traitement est regrettable. Cependant nous ne pouvons conclure à un effet clinique démontré de la Thymuline. Nous pensons que ce type de certitude pourra être obtenu sinon en double aveugle, du moins en étude contrôlée avec appariement et tirage au sort. Chez BORDIGONI et al. (Bordigoni et al. Lancet 1982, Vol II p293) l'augmentation des taux d'immunoglobulines était observable dès la première quinzaine de traitement chez deux malades atteints d'ataxie telangiectasie et un d'hypogammaglobulinémie. Cet effet est absent dans notre étude. La posologie que nous utilisons est inférieure, 5 µg/kg contre 10 µg/kg, et la voie d'administration est différente (respectivement sous cutanée et intraveineuse). Toutefois, M. DARDENNE et coll. (M. Dardenne, communication personnelle) a montré que des taux de FTS circulants importants sont obtenus par la voie sous cutanée. S'agissant des déficits isolés en IgA, nos résultats semblent montrer que la Thymuline est inefficace sur ce syndrome, ainsi d'ailleurs que sur l'excès d'IgE, excluant un effet régulateur sur la production des différentes classes d'immunoglobulines. Les résultats que nous rapportons dans 2 cas d'ataxie-telangiectasies de diagnostic certain sont troublants : le déficit en IgA n'a pas été modifié par la Thymuline. Il est possible que des différences plus fines soient à faire au sein de cette maladie dont le déficit humoral n'est pas constant (T.A. WALDMAN et al. J. Clin.Invest. 1983,71,282) Ce point devrait être précisé par l'ouverture du protocole des nouveaux cas d'ataxie telangiectasie tant dans le prolongement de cette étude que dans le service Nancéen. Enfin nous n'avons pas choisi comme critère de recrutement de nos malades, une population dont les lymphocytes soient sensibles in vitro à l'action du FTS.

.../...

Nous n'avons noté aucun effet univoque du produit sur la lymphocytose, ni sur la population T globale (marquée par l'OKT 3), ni sur la fraction inducteur (marquée par l'OKT 4), mais une augmentation de la sous population suppresseur (marquée par l'OKT 8). Bordigoni et Coll. notent une augmentation transitoire (en "début de traitement") de ce paramètre, et également une tendance à la normalisation des sous-populations et du rapport T4/T8. Nous notons de plus une augmentation des B circulants.

L'amélioration des performances en réaction proliférative au lectines est également relevée, au moins à titre transitoire, dans le même article; dans notre étude cette amélioration est nette au bout de trois mois de traitement chez les trois malades dont la fonction était déficiente . L'amélioration est spectaculaire chez BRE.S. atteinte d'ataxie telangiectasie, mais nous ne savons pas si elle est durable.

.../...

CONCLUSION

L'analyse de ces huit dossiers de malades pédiatriques traités par la Thymuline pendant trois mois, ne peut apporter de réponse définitive quant à l'avenir de la Thymuline en tant que médicament. Elle permet d'en mieux préciser les indications en définissant les états d'immunodéficience où le produit semble avoir la meilleure efficacité pour des études ultérieures.

Le choix du recrutement, réalisé sur la base du déficit en IgA, nous a permis de conclure à l'inefficacité de la Thymuline à corriger le déficit isolé en IgA et à l'absence de généralité des résultats antérieurement acquis dans les ataxies telangiectasies.En revanche, les résultats enregistrés sur l'amélioration des fonctions lymphocytaires justifient l'élargissement du protocole, notamment vers les ataxies telangiectasies et les syndromes apparentés à la maladie de Di George.

.../...

TABLEAUX

TABLEAU I : RESUME CLINIQUE

N° PATIENT SEXE AGE	DIAGNOSTIC	POIDS	DEBUT	FIN	DUREE (sem)	POSOLOGIE	TOLERANCE	INFECTIONS SOUS TRAITEMENT
1. VAZ. F. F 5½ ans	Déficit dissocié en IgA-excès IgE	20 kg	29/03/82	21/06/82	12	100 µg/j 15 jours 100 µg X 3/sem 10sem	bonne	infections ORL
2 MEF. Z. F 5 ans	Ataxie telangiectasie	13 kg	29/03/82	7/07/82	14	100 µg/j 15 jours 100 µg X 3/sem 12sem	bonne	bronchites
3. DEL. T. M 5½ ans	Déficit dissocié en IgA-allergie	18 kg	31/03/82	21/06/82	12	100 µg/j 15 jours 100 µg X 3/sem 10sem	bonne	rougeole
4. VAN. V. M 14 ans	Déficit dissocié en IgA-exc. IgE	38 kg	21/04/82	28/06/82	10	200 µg/j 15 jours 200 µg X 3/sem 8sem	bonne	0
5. CUL. S. F 13 ans	Déficit dissocié en IgA	46 kg	28/04/82	28/07/82	13	250 µg/j 15 jours 250 µg X 3/sem 11sem	moyenne	infections ORL
6. GRU. G. M 31 ans	Agammaglobulinémie	85 kg	2/06/82	1/09/82	13	200 µg/j 15 jours 200 µg X 3/sem 11sem	bonne	bronchite abcès dentaire
7. BRE. S. F 9 ans	Ataxie Telangiectasie	20 kg	9/06/82	1/09/82	12	100 µg/j 15 jours 100 µg X 3/sem 10sem	bonne	0
8. DUR. C. F 14 mois	Di George	6,5 kg	14/06/82	16/08/82	9	50 µg/j 15 jours 50 µg X 3/sem 7sem	bonne	bronchite

TABLEAU II : TRAITEMENTS ASSOCIES

	VAZ. F. 1	MEF. Z. 2	DEL. T. 3	VAN. V. 4.	CUL. S. 5	GRU. G. 6	BRE. S. 7	DUR. C. 8
ANTIBIOTIQUES	X	X	X			X		X
BETA-STIMULANTS	X	X						
THEOPHYLLINE	X	X		X				
CROMOGLYCATE Na			X					
GARDENAL								X
ASPIRINE					X			
SPRAY CORTICOIDES	X							
ISONIAZIDE	X	X						
GAMMAGLOBULINES						X		
DESENSIBILISATION				X				
HOMEOPATHIE				X				

TABLEAU III : EVOLUTION CLINIQUE

	VAZ.F. 1	MEF.Z. 2	DEL.T. 3	VAN.V. 4	CUL.S. 5	GRU.G. 6	BRE.S. 7	DUR.C. 8
AVANT	Nombreuses infections tous les 15 jours	bronchites	asthme	rhinites asthme	inf. ORL répétées	rhinites bronchites	1 rhino-pharyngite	
Jo	29 mars	29 mars	31 mars	21 avril	28 avril	2 juin	9 juin	14 juin
DEBUT	1 rhino-pharyngite	encombrement	eczéma	rhinites asthme	migraine	**bronchite**	o	o
MILIEU	mieux	1 bronchite	rougeole	poussée avec fièvre	mieux	mieux 1 abcès dent	o	1 bronchite
FIN	mieux	mieux	o	idem	1 angine	mieux	o	mieux

TABLEAU IV : TYPOLOGIE DU DEFICIT HUMORAL

PATIENTS	Déficit	isolé ou avec Hyper
VAZ.F. n°1	IgA, IgD	avec Hyper IgE
MEF.Z. n°2	IgA, IgG_4	avec Hyper IgM
DEL.T. n°3	IgA partiel	avec Hyper IgE (et IgM)
VAN.V. n°4	IgA, IgD	avec Hyper IgE
CUL.S. n°5	IgA, IgD	
GRU.G. n°6	Agammaglobulinémie ; injections de gammaglobulines i.m.	
BRE.S. n°7	IgA	avec Hyper IgG et IgM
DUR.C. n°8	(IgD)	

TABLEAU V : Immunoglobulines sériques

PATIENT	TRAITEMENT (semaines)	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'IMMUNOGLOBULINES				
			G. (g/l)	A. (g/l)	M. (g/l)	D. (g/l)	E. (ui/ml)
1. VAZ.F.							
		OCT 10/81	14.5	/ 0.02	1.96	/ 0.02	2 300
		DEC 22/81	16.6	/ 0.02	1.27	/ 0.02	1 700
	——	MAR 29/82 ——	13.9	/ 0.02	1.52	0.04	480
	2	APR 13/82	13.3	/ 0.02	1	0.04	1 400
	3	APR 19/82	13.0	/ 0.02	1	0.04	1 450
	6	MAY 11	13.56	/ 0.02	2.4	/ 0.02	
	10	JUN 5	9.4	/ 0.02	1.16	/ 0.02	
	—— 12	JUN 22 ——	9.8	/ 0.02	1.46	/ 0.02	1 600
		DEC 29	15.96	/ 0.02	1.41	/ 0.02	1 000
2. MEF.Z.		DEC 14/81	7.24	/ 0.02	4.85	0.27	/ 10
		FEB 2/82	6.6	/ 0.02	2.88		43
	——	MAR 29/82 ——					
	2	APR 14	7.6	/ 0.02	3.6	0.28	/ 10
	5	MAY 3	9.7	/ 0.02	3.9	0.62	/ 10
	8	MAY 24	7.96	/ 0.02	4.9	0.48	/ 10
	11½	JUN 17	7.75	/ 0.02	2.91	0.36	/ 10
	——15	JUL 7 ——	9.36	/ 0.07	4.4	-	-
3. DEL.T.							
		MAR 3/82	13.3	0.39	2.57	/ 0.04	4 400
	——	MAR 31 ——	15.0	0.41	2.1	0.06	2 100
	2	APR 19	16.0	0.50	2.2	0.08	2 600
	5	MAY 6	25.8	1.1	3.23	0.06	2 200
	8	MAY 26	17.4	0.60	2.87	0.07	3 100
	—12	JUN 21 ——	13.3	0.42	2.68	0.03	1 100

TABLEAU V : Immunoglobulines sériques (suite)

PATIENT	TRAITEMENT (semaines)	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'IMMUNOGLOBULINES G. (g/l)	A. (g/l)	M. (g/l)	D. (g/l)	E. (ui/ml)
4. VAN.V.		FEB 3/82	13.38	< 0.02	0.48	< 0.02	600
	——	APR 21/82 —	19.0	< 0.02	0.78	< 0.02	800
	2	MAY 5	17.3	< 0.02	0.90	< 0.02	1 000
	4	MAY 19	15.7	< 0.02	0.63	< 0.02	730
	6	JUN 2	15.6	< 0.02	0.69	< 0.02	720
	8	JUN 16	15.5	< 0.02	1.3	< 0.02	820
	—— 10	JUN 28 ——	16.6	< 0.02	0.79	< 0.02	1 100
5. CUL.S.			15.5	0	0.99		45
	——	APR 28/82 —	20.0	< 0.02	1.3	< 0.02	32
	2	MAY 11	19.6	< 0.02	0.98	< 0.02	37
	6	JUN 9	17.8	< 0.02	1.26	< 0.02	35
	8	JUN23	20.0	< 0.02	1.35	< 0.02	14
	—— 12*	JUL 29 ——	18.3	< 0.07	1.34	< 0.02	41
	13*	OCT 28	19.1	< 0.02	1.31	< 0.02	28
6. GRU.G.		JAN 28/81	0.47	0.06	0.15	0.02	< 5
		MAY /82	2.40	tr	tr		
	——	JUN 2/	2.25	< 0.02	0.14	0.02	< 10
	2	JUN 16	2.9	< 0.02	0.14	0.02	< 10
	4	JUL 1	2.6	< 0.02	0.20	0.02	10
	6	JUL 15	3.04	< 0.07	0.09	0.02	< 10
	8	JUL 29	2.69	< 0.07	0.06	0.02	< 10
	10	AUG 11	5.66	< 0.07	< 0.06	0.02	15
	—— 13	SEP 1 ——	3.28	< 0.07	0.06	0.02	

TABLEAU V : Immunoglobulines sériques (suite)

PATIENT	TRAITEMENT (semaines)	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'IMMUNOGLOBULINES				
			G. (g/l)	A. (g/l)	M. (g/l)	D. (g/l)	E. (ui/ml)
7. BRE.S.		FEB. 24/82	25.75	/ 0.02	3.14	1.1	/ 10
		MAY 5	25.9	/ 0.02	3.8	0.80	14
	——	JUN 9 ——					
	2	JUN 23	24.4	/ 0.02	3.45	1.05	/ 10
	4	JUL 7	26.6	/ 0.07	4.72	1.10	10
	6	JUL 21	26.3	0.07	3.99	1.00	10
	8	AUG 5	22.6	/ 0.07	3.24	0.72	15
	10	AUG 17	21.2	/ 0.07	3.91	0.88	10
	-----12 ---	SEP 1	23.7	0.07	4.65	0.74	18
8. DUR.C.							
		MAY 17	7.6	0.58	0.60	/ 0.02	/ 10
	——	JUN 15 ——	12.4	0.69	1.18	/ 0.02	/ 10
	2	JUN 30	10.0	0.49	0.74	/ 0.02	20
	4	JUL 15	9.78	0.40	0.90	/ 0.02	-
	--- 9 ----	AUG 16 ------	15.4	0.76	1	/ 0.02	/ 10
		NOV 2					

Tableau VI : Immunité humorale : Taux d'anticorps sériques

PATIENT	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'ANTICORPS Polio 1,2,3	Tet coq (UI/ml)	allo A	allo B	EBV VCA	EBV EA	EBV EBNA	CMV	Complément	COOMBS	R A I	F A N	Latex	M R	AUTO-ANTICORPS	DNA
1. VAZ.F.	OCT 7/81	256 256 32		320		640	20	80	0								
	DEC 21				32				0	100 %	°	°	0	0	0	°	
	MAR 29								0								11
	JUN 21									95 %	0	0	0	0	0		11
2. MEF.Z.	DEC 16/81	0 4 0		640	64	> 1280	10	< 5	0								
	DEC 21									50(C')	0	°	0	0	0	°	
	JAN 12/82		+>0.1										0				
	MAR 29										0	°	°	0	0		12
	APR 14										°	°	0	°	°	°	
	JUN 17		+>1							120 %	0	0	0	0	0		11
3. DEL.T.	FEB 10/82					640	40	5									
	MAR 3	0 4 0			< 10				0		°	°	°	0	0	°	
	MAR 31									105 %	0	0	0	°	°		11
	JUN 21									110 %	0	0	0	0	0		13
4. VAN.V.	APR 21	16 64 16		20	8				0	130 %	0	0	0	0	0		10
	JUN 28	16 64 64		20	256					130 %	0	0	0	0	0		10
5. CUL.S.	DEC 29/81																
	APR 28/82	512 256 256		< 10	128 64	< 5	< 5	< 5	0	$\frac{33}{100}$ %	0	°	0	0	0		
	JUN 23										0	°	°	0	0		11

Tableau VI : Immunité humorale : Taux d'anticorps sériques (suite)

PATIENT	DATE DU PRELEVEMENT	TAUX D'ANTICORPS Polio 1,2,3			Tet coq (UI/ml)	allo A	allo B	EBV VCA	EBV EA	EBV EBNA	CMV	Complément	COOMBS	RAI	FAN	Latex	WR	AUTO-ANTICORPS	DNA
6. GRU.G.	JAN 28/81	0	0	0		<10		< 5	< 5	< 5			0	°	°	0	°		0
	APR 24																		0
	MAY 25/82												0	°	°	°	°		°
	JUN 2/82												0	0	°	0	°		
	SEP 1											125 %	0	0	0	°	°		12
7. BRE.S.	FEB 24	32	64	64		10		>1280	320	40			0	°	0	0	0		13
	MAY 5																		
	JUN 9																		
	SEP 1					64	32					135 %	0	0	20	0	0		14
8. DUR.C.	APR 28/81												0	0					
	MAY 19/82	0	8	16	+>1	160	128	16											
	JUN 30	0	4	4															
	AUG 16	0	4	4			64	32				125 %	0	0	0	0	0		11

TABLEAU VII : Immunité cellulaire : lymphocytes et sous populations lymph...

PATIENT	TRAITEMENT (semaines)	DATE PREL.	numération des lymphocytes (mm3)	MARQUEURS DES LYMPHOCYTES T ET B													
				E+		T3		T4		T8		T6		MI		T4|T8	Ig de surface	
				%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N		%	N
1.	VAZ.F.	OCT 7	3.100															
		OCT 10				60	1800										5.5	170
	——	MAR 29	2.400			60	1440	34	820	20	480	1				1.7		
	2	APR 13	2.100															
	3	APR 19	2.700			60	1620	34	920	24	650	2				1.4	2	54
	6	MAY 11	3.000															
	10	JUN 5	2.530															
	—12 —	JUN 21	2.600			52	1350	33	860	18	470					1.8	16	420
2.	MEF.Z.	AUG 20/81	800	23	180	33	260	24	180	9	70					2.7	1	
		DEC 18/81	2.100			22	450										3	60
		JAN 14	2.300															
	——	MAR 29	2.750															
	2	APR 14	1.300			25	325	19	250	3	40	0				6.3	2	30
	5	MAY 3	1.400			27	380	24	340	4	60	0				6.0	2	30
	8	MAY 24	1.300															
	11½	JUN 17	1.100															
	—14 —	JUL 7 ——	1.800			26	470	14	250	9	160					1.6	1	
3.	DEL.T.	MAR 3	4.100			47	1900	34	1400	17	700	0		13	500	2		
	——	MAR 31	3 950														3	120
	2	APR 19	3.630			51	1890	33	1220	19	700	0				1.7	4	150
	5	MAY 5	5.200															
	8	MAY 25	3.960															
	—12 —	JUN 21 —	3.300			48	1580	35	1160	13	430					2.7	9	300

TABLEAU VII : Immunité cellulaire : lymphocytes et sous-populations lymphocytaires (suite)

PATIENT TRAITEMENT (semaines)	DATE PREL.	numération des lymphocytes (mm3)	MARQUEURS DES LYMPHOCYTES T ET B															
			E^+		T3		T4		T8		T6		MI		T4|T8	Ig de surface		
			%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N		%		N
4.																		
VAN.V.	APR 21	2.430	56 (74)		NT		NT		NT							10		240
2	MAY 5	3.430	NT		45	1540	29	990	11	380	0				2.6	13		450
4	MAY 19	2.580																
6	JUN 2	3.050																
8	JUN 16	3.250			NT													
12	JUN 28	3.070			NT											15		460
5.	CUL.S.																	
	APR 28	2.500			44	1100	34	850	7	175	6	150			4.8	14		350
2	MAY 12	2.300			62	1430	44	1010	14	320	0				3.1	5		115
3	MAY 19	2.300																
5	JUN 9	2.170																
8	JUN 23	2.450			48	1175	35	860	15	370	1				2.3	8		200
13	JUL 29	1.690																
6.	GRU.G.																	
	JAN 28/81	1.125	64(78)	720									EAC : 10			2		
	MAR 4/81				49		20		25						0.8	< 1		
	JUN 2/82	1.325			49	650	32	425	22	290	7	90			1.5	2.5		30
2	JUN 16	1.275			44	560	28	360	15	190	6	80			1.9	5		65
4	JUL 1	1.400																
6	JUL 15	1.420																
8	JUL 29	1.800																
10	AUG 11	1.690																
13	SEP 1	1.400			73	1020	36	500	21	290	< 1	0			1.7	< 1		

TABLEAU VII : Immunité cellulaire : lymphocytes et sous-populations lymphocytaires (suite)

PATIENT	TRAITEMENT (semaines)	DATE PREL.	numération des lymphocytes (mm3)	MARQUEURS DES LYMPHOCYTES T ET B															
				E^+		T3		T4		T8		T6		M1		T4|T8	Ig de surface		
				%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N		%	N	
7.	BRE.S.																		
		FEB 24/82	1.200			30	260	22	260	17	200					1.3	1.5	20	
		MAY 5	NT			un.		17		14						1.2	4		
		JUN 9	NT																
	2	JUN 23	.825			14*	115	12*	100	5*	40	0*				2.4	1(u)		
	8	AUG 4	1.560																
	10	AUG 18	.620																
	12	SEP 1	1.215														4	50	
8.	DUR.C.																		
		MAY 4/81	4.500			36	1620	16	720	4	180	/	1			4			
		MAY 18	3.500	37	1300												6	240	
		AUG 17	7.250(AUG10)	27													6		
		OCT 10	2.350(OCT15)	49		42													
		MAY 19/82	4.400	19	840												8	350	
		MAY 26	3.560			44	1570	40	1425	13	460					3	6	(u)	
		JUN 14	6.600																
	2	JUN 30	5.520			23*	1270	20*	1100	5*	280					4			
	4	JUL 15	4.670																
	6	JUL 30	6.100																
	9	AUG 16	5.290			40	2120	22	1170	18	950	2				1.2	7	370	

* L'astérisque indique que la mesure a été réalisée dans un laboratoire différent de celui qui a donné les chiffres précédents.

Tableau VIII : Immunité cellulaire : fonction lymphocytaire

Patient Traitement par TP 5 (semaine)	Date du prélèvement	Réponses prolifératives *						Réaction mixte lymphocytaire	Cytotoxicité à médiation cellulaire	Génération de plasmocytes (PWM Ig totales
		NS	PHA	PWM	CON A	AG NS	AG S	micro cult. / macro cult.		
1. VAZ.F.	OCT 10/81	0.6 (1.4)	17 (32)	7 (10)	16 (45)	1.5(1.6)	Tub 26(40)	12(11)8(29)	11 (44)	
———	MAR 29	0.7	114	23	67	0.7	15			
3	APR 19	0.6 (0.7)	43 (135)	15 (54)	107 (161)	0.7(0.4)	41(24) Tub 18(55) Tet			
——— 12	JUN 26 ———	0.5 (0.8)	174 (189)	45 (29)	170 (105)	0.5	47 Tet			
2. MEF.Z.	AUG 21/81	2 (1.3)	40 (56)	49 (46)	54 (200)	4 (1.8)	Tet 2 (10)	38(29)17(26)	37 (22)	
	DEC 18	1.9	40	28	18	0.3	2 (10) 12 Can			
———	MAR 29									
2	APR 14	0.2 (1.3)	7.5 (114)	12 (25)	2.5 (70)	0.8 (0.8)	23 (18) Tet			
5	MAY 3	0.1 (1)	1.5 (57)	3.5 (17)	19 (17)					
14 ———	JUL 7 ———	0.9 (1.3)	15 (56)	11 (6.5)	10 (11)	1.3 (0.8)	39 (5)(Tet)			
3. DEL.T.	MAR 3/82	3 (1.4)	212 (46)	41 (11)	247 (80)	30 (1)	78 (1.6)			
———	MAR 31	0.3 (0.7)	NT	NT	23 (87)	0.3(0.3)	1 (11)	45 (42)		
2	APR 19	0.3 (0.7)	153 (135)	36 (54)	245 (161)	0.2(0.4)	28 (55)			
——— 12	JUN 21 ———	0.6 (0.8)	216 (189)	39 (29)	65 (105)	3.3	22			

* en 10^3 cpm (réponse du témoin du jour entre parenthèses)
Tub : Tuberculine Tet : antigène tétanique Can : candidine

Tableau VIII : Immunité cellulaire : fonction lymphocytaire (suite)

Patient Traitement par TP 5 (semaine)	Date du prélèvement	Réponses prolifératives *						Réaction mixte lympho-cytaire	Cytoto-xicité à médiation cellulaire	Génération de plasmo-cytes (PWM Ig totales
		NS	PHA	PWM	CON A	AG				
						NS	S	micro cult. macro cult.		
4. VAN.V.										
——	APR 21/82	0.2 (1.4)	40 (47)	21 (23)	31 (53)	0.5(0.2)	34(1.7)	21 (46)		
2	MAY 5	0.1 (0.1)	35 (12)	NT	NT	1.2(1.3)	35 (30)	Tet		
—— 10	JUN 28 ——	1.9 (0.4)	36 (53)	21 (10)	63 (30)		un.			
5. CUL.S.										
——	APR 28*/82	0.1 (0.1)	5 (12)	4 (10)	8.5 (10)		un.	30 (7)		
2	MAY 12	0.2 (1)	60 (44)	NT	NT	NT	NT			
8	JUN 23	0.3 (0.1)	58 (62)	9 (17)	13 (53)	0.2(0.6)	35 (61)	Tub 18(11)		
							20 (45)	Can		
——13	JUL 28 ——						10 (34)	Tet		
6. GRU.G.										
	JAN 28/81	2.9 (2.2)	43 (73)	18 (31)	20 (35)	0.7(0.9)	54 (77)	Tub 52(50)11(13)	23 (29)	40 (117)
———	JUN 2/82 ———	0.1 (0.3)	38 (87)	NT	NT		1.7(35)	Can		
2	JUN 16	0.4 (1)	37 (105)	NT	NT					
——13	SEP 1 ———	0.6 (0.5)	27 (35)	12 (6)	25 (23)	1 (0.6)	52 (21)	Tub		
							10 (11)	Can		

* en 10^3 cpm (réponse du témoin du jour entre parenthèses)

Un. : ininterprétable Tub : tuberculine Tet : antigène tétanique Can : candidine

Tableau VIII: Immunité cellulaire : fonction lymphocytaire (suite)

Patient Traitement par TP 5 (semaine)	Date du prélèvement	Réponses prolifératives *						Réaction mixte lymphocytaire	Cytotoxicité à médiation cellulaire	Génération de plasmocytes (PWM Ig totales
		NS	PHA	PWM	CON A	AG NS	AG S	micro cult. macro cult.		
7. BRE.S.										
	FEB 4/82	0.8 (1)	6 (40)	2 (13)	5 (40)	0.8(0.3)	0.9 (22)	Tet 6 (10)		
	MAY 5	0.1 (0.1)	4 (12)	3 (1.2)	3 (17)		NT			
——	JUN 9 ——									
2	JUN 23	1.1 (0.6)	7 (6.2)	NT	NT					
——12	SEP 1 ——	1.1 (0.5)	7 (35)	6.5 (6)	13 (23)	0.6(0.6)	1.6 (21)	Tub 30 (41)		
							8.2 (11)	Can		
							8 (3.6)	Tet		
8. DUR.C.										
	MAY 18/81	1.6 (0.3)	162 (174)	39 (72)	271 (241)					
	AUG 17/81	2.1	127	30	72					
	OCT 19/81	0.3	131	NT	NT					
	MAY 19/82	0.6 (1)	81 (57)	NT	NT	0.9(1)	17 (6.5)	Tet		
	MAY 26							10(17)14(10)	33 (23)	0
-------	JUN 14 -----									
2	JUN 30	0.5 (1.2)	41 (45)	NT	NT					
---8----	AUG 16	1.3 (1.0)	153 (133)	27 (24)	136 (68)	1 (0.1)	11 (0.8)			

• en 10^3 cpm (réponse du témoin du jour entre parenthèses)
Tub : tuberculine Can : Candidine Tet : antigène tétanique

Patient	Date du prélèvement	Hb (g %)	Hte (%)	GB (x 10^3/mm^3)	Neutro. %	Eosino. %	Baso. %	Lympho. %	Mono. %	Plaquettes (x 10^3/mm^3)	Protéines tot.(g/l)	Bilirub. (µmol/l)	Pase alc. (nkat/l)	SGOT	SGPT
VAZ.F	OCT 7														
	DEC 21												500		330
	MAR 29	13.7	39.7	7.2	49	15	0	33	3	380					
	AVR 13	12	34.8	6.6	53	15	0	32	0						
1.	AVR 19	11.6	33.6	6.5	36	16	0	42	7	475					
	MAI 11	13.1	39.8	6.8	47	8	1	44	0						
	JUN 5	11.7	35.7	5.5	42	10	1	46	1						
	JUN 21	12.0	35.6	5.1	37	9	0	51	3	323	72		3290	400	230
MEF.Z.	DEC 21										61		2290	460	500
	JAN 4	10.3	33.8	6.9	55	2	1	35	7	560					
	MAR 29	12.1	34.4	11.0	61	12	2	25	0	540					
2.	MAI 3	13	38.2	17.3	90	1	0	8	1						
	MAI 24	12.1	34.1	5.7	46	29	0	23	1	415					
	JUN 17	11.7	34.6	8.0	72	13	0	14	1				2910	530	350
	JUL 7	11.7	34.3	12.0	69	10	1	15	5	585					
DEL.T.	MAR 3	13.5	41.5	8.7	39	10	1	47	3	420					
	MAR 31	13.8	40.1	12.3	58	8	0	32	2	220	76		2070	360	240
	AVR 20	12.9	37.2	9.3	51	16	0	39	3	515					
3.	MAI 6	12.7	39.0	9.3	31	8	0	56	5						
	MAI 26	13.5	39.0	11.0	58	5	0	33	4						
	JUN 21	12.4	36.7	7.5	37	15	1	44	3		72		2140	320	250

Tableau IX : Tolérance biologique

Patient	Date du prélèvement	Hb (g %)	Hte (%)	GB (x 10^3/mm^3)	Neutro. %	Eosino. %	Baso. %	Lympho. %	Mono. %	Plaquettes (x 10^3/mm^3)	Protéines tot.(g/l)	Bilirub. (µmol/l)	Pase alc. (nkat/l)	SGOT (nkat/l)	SGPT (nkat/l)
VAN.V.															
	AVR 21	13.9	39.7	8.1	64	2	0	30	4				3020	440	210
	MAI 5	13.7	39.6	7.3	42	7	0	47	4						
	MAI 19	13.0	37.4	6.3	46	6	1	41	6						
4.	JUN 2	13.1	38.0	6.5	44	5	0	47	4						
	JUN 16	14.3	40.0	5.6	33	5	1	58	3						
	JUN 28	14.0	40.4	8.3	58	2	1	37	2	264	74		3170	440	250
CUL.S.															
	AVR 28	11.9	34.6	5.0	33	6	3	50	8	210	78		2950	330	250
	MAI 12	11.6	34.7	4.5	41	3	1	51	4	140					
5.	MAI 19	12.3	37.4	5.0	39	5	0	46	10	183					
	JUN 9	12.0	36.0	5.3	50	4	0	41	5	163					
	JUN 23	11.8	34.5	4.7	43	2	1	52	2	157	69		3130	290	290
	JUL 29	12.6	38.4	4.7	43	3	1	36	17						
GRU.G.															
	JUN 24/81	15.8	44.8	5.7	66	1	0	26	7	185					
6.	JUN 2	15.3	44.0	5.3	71	0	0	25	4		66		1350	390	360
	JUN 16	16.0	47.5	5.1	69	0	0	25	6	165					
	JUL 1	16.0	47.8	5.0	64	2	0	28	6	175					
	JUL 15	15.8	49.6	4.9	65	5	0	29	1	164					
	JUL 29	15.5	47.8	4.4	57	1	1	41	0	159					
	AUG 11	16.5	48.1	5.3	78	1	1	13	7	159					
	SEP 1	16.9	50.4	5.6	67	1	0	25	7	167			1205	305	340

Tableau IX : Tolérance biologique (suite)

Patient	Date du prélèvement	Hb (g %)	Hte (%)	GB (x 10^3/mm^3)	Neutro. %	Eosino. %	Baso. %	Lympho. %	Mono. %	Plaquettes (x 10^3/mm3)	Protéines tot.(g/l)	Bilirub. (µmol/l)	Pase alc. (nkat/l)	SGOT	SGPT
BRE.S.	FEV 24	12.0	36.4	9.1	76	1	1	13	9	500	78		2280	510	450
	MAI 5	12.8	37.4	8.8						345				580	410
	JUN 9	11.8	34.6	9.8						482					
	JUN 23	12.3	34.6	5.5	75	2	0	15	7	389					
7.	AUG 24	13.3	40.0	8.2	63	4	0	19	14						
	AUG 18	13.4	39.8	6.9	65	9	1	9	16						
	SEP 1	13.1	38.3	8.1	72	3	2	14	8	565	72		1910	570	500
DUR.C.															
	MAI 28	11.1	32.3	6.6	41	3	0	54	2						
	JUN 14	13.7	41.6	11.0	25	0	0	60	13						
8.	JUN 30	12.7	39.3	11.5	51	0	0	48	1	271					
	JUL 15	12.9	42.4	7.3	30	4	1	64	1	160					
	JUL 30	12.3	33.2	9.1	28	5	0	67	0						
	AUG 16	12.2	39.3	14.3	61	0	0	37	2	258	74		3610	720	390

Tableau IX : Tolérance biologique (suite)

ANNEXES

3° - RESUMES DES OBSERVATIONS

4° - PROTOCOLE DE L'ESSAI

3° - TRAITEMENT PAR LA THYMULINE - RESUMES DES OBSERVATIONS

- VAZ.F. N°1 née le 25 décembre 1975

DOSSIER 82002279 CG

VAZ. F. est une petite fille de cinq ans et demi présentant un déficit complet en IgA diagnostiqué à l'occasion d'une pneumopathie. Par ailleurs, une primoinfection tuberculeuse est traitée par le RIMIFON. L'introduction de la thymuline n'aura pas d'effet sur le taux d'IgA sérique ; il sera poursuivi trois mois et correspondra à une certaine stabilité sur le plan clinique.

Flora est une petite fille d'origine espagnole dont la famille est en bonne santé : il n'y a pas de déficit en IgA chez les parents, ni chez la soeur. On peut noter toutefois un certain excès d'IgE chez la mère et la soeur de l'enfant. La première année de vie est marquée par une diarrhée, traitée par régime d'exclusion de gluten. Il y a de nombreuses infections ORL dans la petite enfance ayant abouti à une adenoidectomie et à une amygdalectomie, des otites ayant entrainé la mise en place d'un yoyo. A l' âge de cinq ans, elle aura, en trois mois, trois pneumonies de la base gauche, traitées par betalactamines, la première sous forme d'une pneumopathie de type Loeffler. Au cours de la seconde, on découvrira d'une part son déficit en IgA, d'autre part un virage des réactions tuberculiniques qui conduit à un traitement par l'Isoniazide. Le troisième épisode enfin, amène à réaliser un bilan immunologique.

Ce bilan va montrer une numération formule normale, va confirmer le déficit complet en IgA, avec un taux un peu élevé d'IgG de 14,5 g/l, des IgM à la limite supérieure de la normale 1,96 l, et un excès d'IgE à 2 300 unités/ml. la fonction anticorps est présente, avec des sérologies pour les virus polio I, II, III aux 1/256e, 1/256e, 1/32e, pour la coqueluche au 1/320e. Les sous populations lymphocytaires sont à un niveau normal, il y a 60 % de cellules T et 5,5 % de cellules B détectées par les immunoglobulines de surface. La réponse proliférative aux mitogènes est à la limite inférieure de la normale, la culture mixte lymphocytaire est normale, faible en macroculture, et la cytotoxicité à médiation cellulaire est médiocre.

L'hiver précédent, la mise en route du traitement est marquée par plusieurs épisodes fébriles, avec des accès de bronchite asthmatiforme traités par des antibiotiques du type macrocycle la théophylline ou les béta-mimétiques. C'est dans ce contexte de rhinites allergiques déclenchant des bronchites asthmatiformes que l'on commence le traitement.

Les trois premières semaines de traitement sont marquées par la disparition de ces symptômes avec une bonne tolérance clinique aux injections. Il y aura cependant un mois après le début du traitement une reprise de la bronchite traitée par antibiotiques et théophylline. L'arrêt de l'Isoniazide après 9 mois de traitement se fera après six semaines de traitement par la thymuline.

Il n'y aura aucun épisode infectieux au cours du traitement.

La bilan biologique réalisé à l'issue du traitement montre que sur le plan des taux sériques d'immunoglobulines, il n'y a pas eu apparition d'IgA et que les IgE sont restées constamment élevées (elles sont à 1 600 unités/ml après 12 semaines de traitement). Il n'y a pas de changement dans le pourcentage de lymphocytes qui est normal, ni dans la répartition des sous populations lymphocytaires. La réponse lymphoblastique aux mitogènes et aux antigènes est parfaitement normale, les performances étant même améliorées par rapport à ce qu'elles étaient avant traitement.

En conclusion, amélioration clinique sous traitement, mais qui peut être saisonnière, et peu ou pas de variation dans le bilan biologique.

Environ deux mois après le traitement, réapparition d'une crise d'asthme traitée par antibiotiques et bronchodilatateurs, cédant à la théophylline. L'allergie aux pneumo-allergènes domestiques est confirmée par la suite, et par ailleurs une vaccination contre le pneumocoque est pratiquée. Une nouvelle crise d'asthme apparaitra en fin d'année (six mois après le traitement), puis un épisode infectieux fébrile bronchopulmonaire d'une durée de dix jours. L'amélioration notée par son entourage au cours du traitement, et la plus grande bénignité des épisodes ultérieurs ne peuvent pas être attribués à la thymuline avec certitude : il peut s'agir d'une meilleure prise en charge des crises traitées par antibiothérapie et théophylline.

Toutefois, un nouveau traitement par la thymuline sera mis en place après un arrêt de sept mois, à raison de 150 µg/jour pendant 15 jours, puis pendant deux mois et demi 3 fois/semaine ; un nouveau bilan biologique sera pratiqué avant la mise en route de ce protocole.

MEF.Z. N° 2 le 4 juin 1977 - Ataxie telangiectasie

DOSSIER 82002020

MEF.Z.est une petite fille de cinq ans atteinte d'ataxie telangiectasie avec déficit complet en IgA, et qui a présenté d'une part des infections respiratoires à répétition, d'autre part une méningite lymphocytaire traitée comme une tuberculose. Le diagnostic repose sur les telangiectasies oculaires et l'ataxie, le déficit immunitaire est modéré avec un retentissement essentiellement pulmonaire. Le traitement par la thymuline sera administré pendant 14 semaines, sans aucun succès apparent, notamment sur le taux des IgA qui restera nul.

MEF. Z. est une petite fille nord-africaine, née de parents consanguins, puisque ses grands pères sont demi-frères. Elle est le 4ème enfant d'une fratrie de cinq ; il existe dans la famille un frère ainé âgé de six ans, qui est atteint d'une encéphalopathie chronique apparemment sans rapport avec l'ataxie telangiectasie. On ne possède aucun renseignement sur la grossesse, l'accouchement et la période néonatale.

A l'âge de six mois, elle est hospitalisée pour une bronchiolite ; ce premier accident infectieux respiratoire se répète, puis arrive une période de latence, puis à l'âge de quatre ans il existe un foyer lobaire droit, et quelques mois plus tard, d'autres épisodes de bronchopneumopathie diffuse bilatérale. Un bilan biologique montrera une absence d'IgA et un test à la sueur douteux, mais non confirmé par la suite. A l'âge de 4 ans se déclare une méningite lymphocytaire sévère avec hyperalbuminorachie supérieure à un gramme, une hypoglycorachie sans bacille tuberculeux à l'examen direct et en culture : elle est traitée par AMPICILLINE et antibiothérapie antituberculeuse triple. Cependant, l'intradermoréaction à la tuberculine est restée négative. Il faut noter la coexistence avec les infections pulmonaires fréquentes d'une sinusite maxillaire bilatérale et d'une candidose muqueuse et unguéale. C'est à l'issue de cette méningite que sont notées une ataxie, des mouvements anormaux, une instabilité motrice et des telangiectasies oculaires, évoquant le diagnostic d'ataxie telangiectasie qui sera confirmé : la marche est relativement peu ataxique, mais le syndrôme extrapyramidal est assez important, avec des mouvements choréiques des racines, des mouvements athétosiques des extrémités, des grimaces faciales évocatrices. Les telangiectasies sont très caractéristiques, et s'associent à un retard de croissance et à un déficit en IgA. Le développement psychomoteur semble correct.

Le bilan immunologique de départ fait apparaitre une dysgammaglobulinémie avec absence complète d'IgA, 8 g d'IgG, une hyper IgM à plus de 5 g, absence d'IgD. Par ailleurs, diminution de l'expression allotypique des gamma2 et gamma4, avec notamment des IgG4 abaissées au 1/4. La fonction anticorps est dissociée, avec une absence d'anticorps antipoliomyélitique alors que la sérologie anticoqueluche est positive ; l'allohémagglutinine antiB est positive au 1/64ème. En ce qui concerne les infections acquises, la sérologie de CMV est négative, l'herpès, la rougeole, la grippe sont positives ainsi que la sérologie de candida positive au 1/300 ème. Au point de vue de l'immunité cellulaire, les intradermoréactions sont positives pour la PHA, la candidine, et négatives pour la tuberculine et la varidase. Les lymphocytes T sont en nombre abaissé, 23 % par la méthode des

rosettes E, les cellules B sont absentes ; on a 24 % et 9 % respectivement de cellules marquées par l'OKT 4 et l'OKT 8. Le test de transformation lymphoblastique est normal en mitogènes, très faible en antigènes tuberculiniques et tétaniques. La cytotoxicité à médiation cellulaire est normale.

L'évolution clinique est inquiétante sur le plan bronchopulmonaire avec une nouvelle hospitalisation pour dyspnée et encombrement qui nécessitera une adaptation de l'antibiothérapie, et une kinésithérapie active ; on ajoutera de la théophylline et des anti-inflammatoires pour traiter la sinusite. Le déficit immunitaire est confirmé aux différents bilans, le bilan d'autoimmunité sera régulièrement négatif. A cause du problème bronchique déjà préoccupant, et dans la crainte de l'apparition d'une dilatation des bronches, on effectuera un bilan assez complet de la fonction respiratoire : il confirmera l'existence de lésions bronchiques sans dilatation des bronches et l'enfant sera traitée par la théophylline retard. Le traitement antituberculeux peut être supprimé.

La mise en route du traitement par la thymuline ne donne lieu à aucune manifestation ni générale ni locale, il n'y a pas non plus d'amélioration du syndrôme pulmonaire et on peut noter même une certaine aggravation après un mois de traitement justifiant la reprise du RIMIFON et d'un traitement symptômatique du spasme bronchique. Par la suite, l'état de la petite MEF.Z. s'améliorera nettement et les visites systématiques ne feront apparaitre aucune nouvelle poussée, jusqu'à la fin du traitement. Toutefois, en fin de traitement, une rechute de la bronchite sera traitée par antibiotiques et théophylline retard et bronchodilatateurs ; l'état général est cependant conservé et la marche est meilleure.

L'enfant sera revue six semaines après l'arrêt de la thymuline. La toux persiste avec à l'auscultation des ronchus et des sibilances, et depuis peu, une diarrhée. L'ISONIAZIDE est arrêté et le traitement antibiotique et bronchodilatateur est prolongé, d'autant que l'enfant retourne pour six semaines dans son pays d'origine. Au cours de ce séjour, elle présentera des troubles digestifs. Il y aura un certain rattrapage staturo-pondéral (-1 DS) ; à la fin de l'année, le syndrôme neurologique comprend une ataxie modérée avec marche adaptée sans trop de perte d'équilibre, quelques mouvements choréo-athétosiques des membres supérieurs et de la tête. L'état général est médiocre, elle présente une plaie au membre inférieur, et une cheville gauche oedématiée, mais l'auscultation est normale. Elle recevra, outre un traitement local par PYOSTACINE et digestif par le FLAGYL, un traitement par gammaglobulines injectables, en raison du déficit en IgG4 associé au défaut d'IgA et aux infections répétées.

DEL. T. N° 3 né le 29 septembre 1976 - Déficit partiel en IgA asthme

DOSSIER 82002505CG

DEL. T. est un enfant atteint d'allergie respiratoire vis à vis de nombreux antigènes. Un eczéma est apparu à l'âge de dix huit mois, et un asthme à l'âge de trois ans. Une dysgammaglobulinémie avec déficit partiel en IgA et excès d'IgE est détectée, et il sera traité trois mois par la thymuline, sans que ce traitement amène une évolution notable du bilan immunologique.

DEL. T. est un enfant jumeau né au terme de 41 semaines d'une 4ème grossesse, pesant 3 000 g à la naissance. Il existe des antécédents d'allergie dans la famille, avec la notion d'un eczéma infantile chez le père et d'un asthme chez deux arrières grand-parents maternels. Le déficit en IgA est isolé dans la famille, mais deux frères présentent un excès d'IgE.

Dès le sevrage, l'enfant a présenté des épisodes récidivants de diarrhée mais pas de pathologie respiratoire ni cutanée jusqu'à l'âge de dix-huit mois. A cet âge survient un eczéma de type constitutionnel, alors que la pathologie respiratoire s'installe à trente mois sous forme d'un asthme apparu peu après la mise en collectivité. Ni un traitement homéopathique ni un traitement de désensibilisation spécifique à la poussière n'en modifieront l'évolution. A quatre ans, un bilan allergologique va montrer des tests cutanés à réponse immédiate franchement positifs pour de nombreux antigènes, et radiologiquement une distension thoracique franche, cependant que la formule sanguine montre une hyperéosinophilie à 17 %, avec une lymphocytose normale. L'IgA sérique est abaissée à 0,17 g/l, avec des IgE à 4 400 unités ; il existe un déficit en alpha-1 antitrypsine. Il est traité par le LOMUDAL.

A l'âge de cinq ans, il y a un léger retard staturo-pondéral, une déformation thoracique avec un enfoncement médiothoracique constitutionnel. Un bilan immunologique trouve une numération normale, en dehors d'une hypereosinophilie, le dosage pondéral des immunoglobulines est déséquilibré avec des IgG à un taux normal, des IgA non nulles mais inférieures à la normale pour l'âge (0,30 g/l), un excès d'IgE à 4 400 unités/ml, les IgM nettement augmentées à 2,57 g/l et enfin une absence d'IgD. L'examen des sous-classes d'immunoglobulines montre qu'il n'y a pas de déficit en IgG2 et en IgG4, et que les sous-classes IgA1 et IgA2 sont présentes. La réponse anticorps est nulle, le taux d'anticorps de vaccination anticoqueluche est inférieur au 1/10ème et quasiment nul (0 ; 1/4 ; 0) pour les sérotypes antipolio I, II, et III ; la sérologie de CMV est négative. L'étude des sous-populations lymphocytaires par la méthode des marqueurs OKT montre des lymphocytes T à la limite inférieure de la normale ; les proliférations en présence de mitogènes et de l'antigène tétanique sont élevées. L'indication du traitement par la thymuline est faite à titre systématique, et dans l'intention de traiter tant le déficit en IgA que l'excès d'IgE.

La première quinzaine de traitement montre une bonne tolérance clinique aux

injections ; elle est marquée par la réapparition d'une poussée d'eczéma avec des lésions d'intertrigo au niveau du creux poplité et au niveau du sillon du lobule de l'oreille. L'enfant développera sous traitement une rougeole clinique sans complication majeure ; un discret encombrement bronchique sera facilement combattu par l'érythromycine.

L'évolution biologique au cours du traitement sera minime, la rougeole se manifestant notamment par un syndrome hyperimmun modéré, avec cependant plus de 25,8 g/l d'IgG, 1,1 g d'IgA et 3 g d'IgM, pour revenir par la suite au bilan de départ. La population lymphocytaire est bien représentée, constamment à plus de 3 500 lymphocytes avec environ 50 % de cellules marquées par l'OKT 3 et un rapport T4/T8 normal. Les tests de fonction sont normaux, avec des réponses prolifératives aux antigènes et à l'antigène tétanique à un niveau élevé et une culture mixte lymphocytaire positive. La sérologie de rougeole est positive au 1/16ème (alors qu'elle était négative avant).

En conclusion, enfant chez lequel on ne peut parler à proprement parler de déficit immunitaire mais dont le profil est celui d'une dysgammaglobulinémie discrète avec allergie respiratoire : le traitement par la thymuline n'a amené aucune modification des paramètres immunologiques.

VAN.V.N°4 né le 10 mai 1968

DOSSIER 82003311 CG

VAN.V., âgé de treize ans, présente un déficit complet en IgA avec un excès d'IgE et un terrain allergique familial certain. Il a fait des injections ORL à répétition, et montre une hypersensibilité au pollen pour laquelle un traitement de désensibilisation est en cours ; par ailleurs, il est également traité par homéopathie. Le traitement par la thymuline, d'une durée de treize semaines, n'aura aucun effet sur l'IgA sérique, et les IgE resteront élevées.

VAN. V. est le deuxième enfant d'une fratrie de trois garçons, dont le frère ainé est atteint d'asthme, le benjamin d'eczéma, tandis que les 4 garçons de la fratrie paternelle ont tous une rhinite obstructive plus ou moins périodique ; de plus, la grand-mère maternelle a eu de l'eczéma. Enfant né à terme, issu d'une grossesse normale avec un poids de naissance de 3 100 g.

Les épisodes infectieux commencent à l'âge de dix huit mois avec des rhinopharyngites, bronchites et trachéites qui justifieront une adénoidectomie à l'âge de deux ans. Une amygdalectomie sera pratiquée à 4 ans. Un traitement homéopathique est également mis en route. L'évolution se fera vers une disparition progressive de ces rhinopharyngites. A l'âge de six ans, au printemps de 1974, survient un premier épisode de conjonctivite, qui va se renouveler chaque année entre mai et juillet : il s'agit bien entendu d'une pollinose, dont la réalité sera confirmée par une forte réaction (choc ?) et un eczéma à l'injection intradermique de l'allergène. Une hospitalisation en service d'allergologie à l'âge de douze ans précise qu'il s'agit d'une allergie réaginique sélective au pollen de graminées et de céréales, ainsi qu'aux poils de chat et à certaines moisissures, et le bilan de la fonction respiratoire montre l'absence de participation bronchique. Un déficit complet en IgA est décelé, avec l'absence d'IgD et excès d'IgE. Seul l'excès d'IgE présente un caractère familial.

Un essai de traitement par la thymuline est décidé à l'âge de 14 ans : Vincent est alors un adolescent, maigre (38 Kg pour une taille de 1,58 m) qui présente des rhinites et des poussées asthmatiformes. Le bilan réalisé au début du traitement confirme le déficit en IgA et l'excès d'IgE, qui oscilleront entre 600 et 1 000 unités/ml. La lymphocytose est normale, ainsi que les populations B (à 10 % par la méthode des marqueurs de membranes) et T (56 % mesurés par la méthode des rosettes E). Les fonctions lymphocytaires sont normales. La fonction anticorps est présente, le dosage du complément donne un résultat normal, et le bilan d'auto-immunité est strictement négatif.

Le traitement par la thymuline sera administré pendant dix semaines et sera écourté pour des raisons contingentes (de fait la proximité des vacances).

Le tolérance sera bonne, mais il n'y aura aucune amélioration clinique, les rhinites et les poussées d'asthme persisteront, avec plusieurs épisodes

fébriles, notamment une poussée asthmatiforme avec rhinite et fièvre à 39°C après deux mois de traitement (traité par un dérivé de la théophylline). L'évolution de la formule sanguine mesurée sous traitement montre que la lymphocytose est restée normale, plutôt élevée et inversée, avec une proportion notable d'éosinophiles, en rapport avec l'état allergique. Il n'y a pas d'évolution sous traitement des dosages pondéraux d'immunoglobulines, pas d'apparition d'IgA et les taux d'IgE restent élevés, de 700 à 1 100 UI/ml. Le reste du bilan est inchangé après les dix semaines de traitement.

En conclusion, on ne peut noter aucun élément en rapport avec le traitement et donc un échec de la thymuline dans ce déficit en IgA avec excès d'IgE et allergie respiratoire. Vincent sera revu en consultation après les trois mois d'été sans incident notable, mais il présentera à nouveau des signes de bronchites spastiques, justifiant une reprise des traitements symptomatiques de la sphère ORL et bronchique.

Traitement associés : désensibilisation - ttmt homéopathique - Théophylline.

CUL . S. N° 5 née le 15 février 1969 - Déficit isolé en IgA

DOSSIER 82004065 CG et 82006606 JP

CUL. S. , âgée de treize ans, a un déficit complet en IgA qui a été découvert à l'occasion de rhinopharyngites avec bronchites à répétition dans la petite enfance. Ces infections n'ont pas modifié les épreuves fonctionnelles respiratoires, le développement staturo pondéral est normal, et enfin l'état général est conservé. Le traitement par la thymuline,d'une durée de trois mois,n'a eu aucun effet sur le taux des IgA, et le reste du bilan biologique n'a pas subi de variations.

CUL. S. est atteinte d'un déficit en IgA complet avec hyper-IgG sans hyper-IgM et taux normal d'Ige. Les deux parents n'ont pas de déficit en IgA, et le père a une hyper-IgE importante à 1 450 UI/ml ; il présente des manifestations infectieuses cutanées fréquentes avec abcès et fistules et un problème rénal mal éclairci, l'un de ses frères est également sujet à des abcès répétés, il existe des eczémas dans la famille (grand-mère et cousins germains). Le taux d'IgA sérique du père est de 2,65 g/l avec des IgA salivaires à un taux normal ; son bilan d'autoimmunité est négatif. La maman a des IgE à 120 UI/ml, elle est sujette à des rhinites à répétition avec sinusite et a été désensibilisée au Candida, à la poussière et aux acariens. Elle a été traitée par le MRV. Par ailleurs, elle présente un terrain migraineux certain.

S. a présenté les premières manifestations infectieuses à l'âge de six mois marquées par des bronchites répétées au moment de l'éclosion des dents puis à l'âge de 1 an des rhinopharyngites de l'ordre de 4 par an, justifiant une adenoidectomie à l'âge de trois ans, et les otites, qui étaient fréquentes avec paracentèses itératives ne se sont plus reproduites. Des angines, 3 à 4, sont souvent observées avec des manifestations bronchiques au décours, il n'y a jamais eu d'asthme. Un abcès amygdalien est survenu deux ans avant le début du traitement, enfin plusieurs sinusites confirmées par l'existence de sinus opaques sont retouvées, et parfois une tendance diarrhéique est observée sur un nombre de selles de 1 à 5 liquidiennes. Il n'y a pas de manifestations allergiques vraies : asthme, eczéma, urticaire. Les épreuves fonctionnelles respiratoires pratiquées au début de l'année du traitement sont normales, il n'existe pas d'obstruction bronchique ni de distension pulmonaire ; les amygdales sont un peu cryptiques et hypertrophiées sans plus.

La seule intervention chirurgicale est l'appendicectomie pratiquée à l'âge de quatre ans. Il y a quelques réponses allergiques aux vaccins : elle aurait fait une petite coqueluche après une injection de tétracoq, et un traitement par le MRV d'une durée de six mois a donné des réactions locales, enfin des injections de gammaglobulines et de RIBOMUNYL ont provoqué des réactions locales importantes. Il faut noter, dans l'année précédant le traitement , la présence d'un anticorps anti-IgA IgG non spécifique, et dû certainement à l'administration de gammaglobulines.

Le bilan biologique pratiqué avant traitement trouve une numération normale, une dysgammaglobulinémie avec 20 g d'IgG, la normale pour l'âge étant de 10 à 15 g, une absence complète d'IgA et d'IgD, 1,30 g d'IgM, des IgE à 32 unités. La fonction anticorps est présente avec des titres élevés en anticorps antipolio après revaccination et des hémagglutinines anti-A et anti-B respectivement au 1/128 et au 1/64ème. Les sérologies de coqueluche, EBV et CMV sont négatives. Sur le plan de l'immunité cellulaire, la sous-population T, mesurée par l'OKT 3 est à 44 %, donc à la limite inférieure de la normale avec des OKT 4 à 34 % et des OKT 8 à 7% ; enfin, il existe 6 % de lymphocytes marqués par l'OKT 6. La réaction lymphoblastique est ininterprétable, elle est importante avec un témoin du jour très faible. Enfin, il existe une population B normale à 14 % d'Ag de surface. Le bilan d'autoimmunité était négatif avant le traitement, il n'a pas été refait, mais le complément est bas avec un C' à 33 unités par ml.

Le traitement s'est déroulé dans de bonnes conditions, il n'y a pas eu de réactions locales ou générales, et un léger malaise signalé pendant la première semaine de traitement a nettement les caractères d'une crise migraineuse. Au bout de huit semaines de traitement, l'examen clinique reste parfaitement normal, on ne note qu'un épisode rhinopharyngé sans gravité à la 8ème semaine de traitement, et une éruption cutanée prurigineuse, d'allure rubelliforme sans fièvre qui disparaitra en trois semaines environ. En ce qui concerne l'évolution des formules sanguines, on constate la persistance d'une formule inversée avec lymphocytose de 2 500 à 2 900 lympho/mm3. Une évolution sous traitement s'est manifestée par la normalisation de 44 à 62 % de la proportion de lymphocytes marqués par l'OKT 3 au bout de quinze jours de traitement puis un retour à 48 % après huit semaines de traitement. Dans le même temps, les sous-populations lymphocytaires se sont modifiées dans le sens d'une diminution du rapport T4/T8 qui passe de 4,8 à Jo à 3,1 à J 15 et à 2,3 après deux mois de traitement. Les scores un peu faibles des tests de transformation lymphoblastique en présence de mitogènes, avec par ailleurs une réponse normale en culture lymphocytaire mixte, se sont normalisés. Le bilan d'auto-immunité est resté négatif.

Les dosages d'immunoglobulines sériques pratiqués 2 semaines, 6 semaines et 8 semaines après la mise en route du traitement sont inchangés : il n'y a pas d'apparition d'IgA, et pour cette raison, le traitement sera prolongé de quatre semaines, sans effet sur la dysgammaglobulinémie. Au cours de ce troisième mois de traitement, on note à nouveau l'apparition d'une petite éruption prurigineuse sous forme de petites pustules, et par ailleurs la réapparition d'une infection de la sphère ORL avec grosses amygdales et adénopathies sous-angulomaxillaires traitées par l'Oracilline R.

En conclusion, le bilan de ce traitement de 12 semaines à raison de 250 µg par injection est négatif en ce qui concerne les taux d'immunoglobulines et peu interprétable en ce qui concerne les fonctions cellulaires ; la tolérance n'a pas été parfaite.

Le premier bilan biologique après traitement sera effectué au bout de trois mois : il n'y a aucun signe d'autoimmunité et une exploration fonctionnelle de la thyroïde sera trouvée normale. Une détermination des sous-classes d'IgG montre l'absence de déficit associé en IgG4.

Le bon état clinique se maintiendra avec un seul épisode infectieux ORL notable, traité par l'oracilline. Il ne sera pas proposé de reprise du traitement.

GRU. G. N°6 né le 20 mai 1951

DOSSIER 82003633 CG

GRU. G. est un homme âgé de 31 ans qui présente une agammaglobulinémie, découverte à l'occasion d'épisodes infectieux bronchiques récidivants. Ces épisodes infectieux semblent remonter à la petite enfance, mais il a présenté, à l'âge de 15 ans, un purpura thrombopénique idiopathique, et à l'âge de 17 ans, une anémie hémolytique auto-immune. Il reçoit régulièrement des gammaglobulines par voie intramusculaire, qui seront maintenues tout au long du traitement par la thymuline. Le traitement sera poursuivi pendant trois mois, avec apparemment un effet favorable sur l'état général, et peu d'effet sur l'ensemble des paramètres biologiques, hormis une augmentation isolée des IgG sériques, qui reste à confirmer.

GRU. G. est un enfant unique de parents non consanguins bien portants, une seconde grossesse ayant abouti à une fausse couche. Il est né à terme à l'issue d'une grossesse normale (P.N. 3 720 g), il a été vacciné par le BCG à 5 semaines. Le petite enfance doit être marquée par des infections ORL, car on note une adénoidectomie à un an ; par ailleurs, la coqueluche à l'âge de treize mois, la varicelle et la rougeole ont été subies sans complication. Des infections bronchiques semblent avoir existé vers l'âge de 2 ans et vers l'âge de 5-6 ans est survenue une adénite suppurée cervicale, ponctionnée mais non incisée, certainement non tuberculeuse puisque non traitée par les antituberculeux et compte-tenu de la vaccination par le BCG ; il a guéri relativement rapidement. Jusqu'à l'âge de 15 ans, les seules manifestations sont des rhinites purulentes sans otite, des sinusites et des bronchorrhées purulentes, ayant justifié de nombreux traitements par les antibiotiques et des vaccins tels que le CCB. On peut signaler l'amygdalectomie à l'âge de 7 ans.

A l'âge de 15 ans, Gilles GRUPE présente un purpura thrombopénique survenu en climat fébrile, isolé, sans adénopathie, mais avec une splénomégalie. Les plaquettes sont à 22 000 et l'on conclut à un purpura thrombopénique aigu d'origine infectieuse ou toxique. Il sera traité par le CORTANCYL, et on assistera à une guérison définitive malgré la persistance d'une splénomégalie et d'un taux plaquettaire abaissé de 150 à 200 000 m3. Les numération-formules à cette époque sont parfaitement normales, mais on constate un défaut d'anticorps de vaccination antitétanique et antipoliomyélitique. A l'âge de 17 ans, Gilles GRUPE présente une anémie hémolytique auto-immune, se manifestant par un ictère avec COOMBS positif de type IgG, IgM et complément, qui répond bien à la corticothérapie prescrite pendant quelques mois. La splénomégalie restait modérée et une lymphographie s'était révélée normale. Il persiste des manifestations infectieuses et un traitement par gammaglobulines est suivi pendant quelques semaines à l'âge de 24 ans.

C'est à cause de rhinites persistant plusieurs mois d'affilée que l'hypogammaglobulinémie est découverte au cours d'une consultation en pneumologie. L'année précédant le traitement sera marquée par la persistance de ces infections broncho-pulmonaires et ORL et notamment de sinusites maxillaires, dont la surinfection

entrainera un geste local. Parallèlement, un traitement substitutif par gammaglobulines intramusculaires sera mis en place ; entre temps, un bilan immunologique très complet aura été réalisé. Il montrera un hémogramme normal hormis un taux de plaquettes à 155 000, une agammaglobulinémie complète portant sur toutes les classes : IgG à 0,47 g/l (avant toute injection de gammaglobulines) IgA 0,06 IgM 0,15 et IgD absentes. La fonction anticorps est nulle tant pour la coqueluche (inf. à 0,10) que pour la poliomyélite (négatif pour les trois sérotypes). Le taux d'IgE est également effondré (inf. à 5 ui). Par ailleurs, le nombre de lymhocytes T défini par la méthode de rosettes E est à 64 %, et par l'OKT 3 à 49 %, avec un rapport inversé T4/T8, respectivement à 20 et 25 %. Les marqueurs de membranes montrent la présence cellules B à un taux faible de 2 %. Les proliférations lymphoblastiques en présence de mitogènes peuvent être considérées comme normales, ainsi qu'en présence de tuberculine. Enfin, le bilan d'autoimmunité est négatif. Une exploration plus poussée a montré que les cellules B ne sont pas fonctionnelles dans le système PWM malgré l'aide des cellules T allogéniques normales, que les lymphocytes T du malade exercent un effet inducteur normal sur des populations B normales et n'exercent pas de fonction suppressive anormale.

On peut dire cependant que les gammaglobulines ont apporté une nette amélioration de l'état général, les rhinites et les bronchites n'ont pas entrainé plus de 2 jours d'arrêt de travail au cours de l'année ; cette amélioration se manifeste en l'absence de tout traitement antibiotique et même de kinésithérapie respiratoire. Il ne semble plus y avoir de problèmes de sinus et des épisodes diarrhéiques qui étaient fréquents sont devenus rares. Il y a quelques douleurs articulaires, notamment au niveau du poignet droit. Le bilan immunologique d'entrée dans le protocole n'est pas très différent du précédent : la lymphocytose est à la limite inférieure de la normale , un certain déficit dans les sous-classes OKT3 à 49 %, OKT 4 à 32 % et OKT 8 à 22 % (donc un rapport T4/T8 normal). A noter l'existence de 7 % de lymphocytes marqués par l'OKT 6. Enfin on ne trouve que 2,5 % de cellules B. La prolifération à la PHA reste normale, le dosage pondéral des immunoglobulines dix jours après l'injection trouve 2,25 g d'IgG et 0,14 g d'IgM avec une absence totale des autres classes.

La première quinzaine de traitement est marquée par la recrudescence de la toux, des maux de gorge et des otalgies, avec un épisode d'hémoptisie, heureusement banal et dû à la rupture d'un petit vaisseau bronchique lors d'un effort de toux. Le traitement est maintenu selon le protocole, et des contrôles réguliers de la numération formule d'une part, du dosage pondéral des immunoglobulines d'autre part (dix jours après chaque injection de gammaglobulines) sont réalisés. La suite du traitement qui se fera pendant la période d'été verra une amélioration sensible de l'état clinique puisqu'il n'y a plus aucune infection,(un abcès dentaire survenu après un mois de traitement justifiera un geste local effectué sous couverture d'antibiothérapie par l'oracilline), et que le malade lui-même se trouve transformé. Il n'y a pas d'évolution notable sur le plan biologique, pas d'appartion d'IgA, mais lors d'un dosage isolé, il y a une augmentation importante des IgG, de 2,5 g environ à 5,66 g ; ce résultat pour intéressant qu'il soit demande une confirmation.

On peut difficilement attribuer à la THYMULINE l'impression subjective de mieux ressenti par ce malade qui reste menacé par ce déficit humoral profond en l'absence de tout signe biologique d'efficacité. Le malade n'ayant pas été revu en consultation, on n'a pas pu faire de bilan après traitement.

BRE. S. N°7 née le 15 octobre 1973

DOSSIER N° 82002263 CG

Cette petite fille de 8 ans est atteinte d'ataxie télangiectasie. Le début de l'affection remonte à 1974 ; elle est diagnostiquée en 1976. L'enfant présente des télangiectasies oculaires, une absence complète d'IgA et une atteinte de l'immunité cellulaire, entrainant des infections broncho-pulmonaires, ORL et conjonctivales à répétition dont le dernier épisode notable remonte à 1980. Le déficit immunitaire a fait l'objet d'un essai de traitement immunostimulant par le lévamisole, mis en route en 1976 ; l'enfant est alors perdue de vue pendant trois ans et revue en octobre 1981, toujours traitée, semble-t-il, par le lévamisole. Ce dernier est interrompu et remplacé par le TP 5, qui sera poursuivi pendant quatre mois ; on observe une certaine efficacité sur la lymphopoïèse, mais aucune sur les fonctions cellulaires. Enfin, un traitement par la thymuline, mis en route environ 3 mois après l'arrêt du TP 5 sera poursuivi pendant trois mois au cours desquels l'état clinique sera stable. Il y aura une amélioration de l'immunité cellulaire dans apparition d'IgA.

S. est la deuxième enfant d'une fratrie de cinq enfants ; elle a deux frères et deux soeurs en bonne santé ; le caryotype familial a été réalisé. La maladie débute par des troubles de la marche en décembre 1974, des infections ORL à répétition durant l'année 1975, puis l'apparition des télangiectasies oculaires en 1976. Le diagnostic est posé en juin 1976. Le bilan immunologique réalisé montrait essentiellement une absence complète d'IgA, un pourcentage très bas de cellules B, tant par immunofluorescence de membrane que par la méthode des rosettes EAC, ainsi qu'une atteinte de l'immunité cellulaire, avec très faibles proliférations en présence de mitogènes. Le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique se situe entre 650 et 1400 par mm3. Le caryotype retrouve des cassures caractéristiques dans 11 cellules sur 48 examinées.

Un traitement par le Lévamisole à 75 mg/j est débuté en juillet 1976. L'évolution au cours des années suivantes est caractérisée par la persistance d'infections ORL, conjonctivales et broncho-pulmonaires à répétition, ainsi que par l'aggravation des troubles de la marche. Le dernier épisode infectieux important remonte à 1980, où elle est hospitalisée pour un oedème de l'hémiface gauche, avec éruption érysipéloïde et jetage nasal purulent. En 1981, elle présente un retard staturo-pondéral et de la parole et des acquisitions, des télangiectasies oculaires bilatérales s'accompagnant de conjonctivite. Les troubles neurologiques associent une ataxie cérébelleuse, un syndrome extra-pyramidal et des mouvements anormaux avec protrusion de la langue et hypersialorrhée. L'état général reste toutefois bien conservé.

Le bilan immunologique réalisé à cette époque montre une importante lymphopénie à 460 mm3, une dysgammaglobulinémie avec hyper IgG supérieure à 20 g/l, hyper IgM à 3,5 g, IgD à 0,38 g/l et absence d'IgA et d'IgE. La fonction anticorps est dissociée : fortement positive pour polio I, II, III, faible pour la coqueluche et le tétanos, nulle pour le Candida, élevée pour l'EBV (VCA 1280, EA = 160, EBNA = 5). Les proliférations sont faibles en présence de mitogènes et

et d'antigènes, la réaction lymphocytaire mixte est diminuée, la lymphopénie persiste à 500/mm3, dont 29 % formant rosettes E, 22 % OKT 3+, OKT 4+ et 3 % OKT 8+, ainsi que 1,5 % d'immunoglobulines de surface. Le bilan d'autoimmunité est négatif.

L'enfant sera traité par le TP 5, à l'exclusion de tout autre traitement, à raison de 10 mg/j pendant 15 jours, puis à la même dose trois fois par semaine pendant deux mois, enfin une fois par semaine pendant deux autres mois. Le bon état général se maintiendra pendant la période de traitement, sans épisode infectieux majeur, avec quelques problèmes dentaires et une petite lésion de la bouche. Le traitement est bien toléré, mais une importante diminution des lymphocytes T a été observée après quinze jours de traitement ; elle sera spontanément réversible, allant de pair avec une reprise de la lymphopoïèse. Au cours de la période suivant l'arrêt du traitement, une courte hospitalisation sera motivée par une infection ORL.

Les modifications mineures du bilan immunologique de BRE.S. après 18 semaines de traitement par le TP 5 ne nous ont pas paru justifier une reprise du TP 5 mais, après trois mois et demi d'abstention thérapeutique, on mettra en route un traitement par la THYMULINE.

Ce traitement sera poursuivi très régulièrement pendant 12 semaines au cours desquelles l'état clinique de la petite S. restera inchangé, stable sur le plan des infections, et sans modification des troubles neurologiques. Dans la période suivante, il y aura une nouvelle hospitalisation pour infection urinaire (avec UIV normale), traitée avec succès par Ampicilline et Gentamicine. Elle sera revue en consultation trois mois après la fin de la THYMULINE : il y sera noté une légère aggravation des troubles de la marche et un état stationnaire avec la persistance d'une stomatite et d'une petite conjonctivite. Le retard staturo-pondéral est à - 3 DS. Cette évolution vers l'aggravation des troubles neurologiques sans épisodes infectieux majeurs se maintiendra au cours des mois suivants.

A terme, on peut craindre que l'évolution de la maladie ne se fasse inéluctablement avec le risque habituel d'apparition de néoplasie ou de maladie auto-immune.

DUR . C. N°8 née le 20 avril 1981 - Syndrome Di George

DOSSIER 82003698 CG

DUR. C. est une petite fille de treize mois qui présente un syndrome de Di George, comportant une cardiopathie cyanogène opérée à l'âge de six mois, une hypocalcémie contrôlée par vitaminothérapie, un syndrome dysmorphique et un grand retard staturo-pondéral, et enfin des troubles neurologiques ; à ces éléments s'ajoute un déficit immunitaire modéré, avec une population T déficitaire mais une réponse normale aux stimulations et une fonction anticorps conservée. Le traitement par la thymuline est poursuivi pendant 9 semaines et il n'aura qu'une influence limitée sur l'évolution des paramètres immunologiques.

Chez cet enfant, le syndrome de Di George a été suspecté dès la naissance devant l'association :

- d'une cardiopathie cyanogène de type tronc artériel commun de type I, ayant nécessité à l'âge de 6 mois une intervention de fermeture de la communication interventriculaire, et le rétablissement de la continuité entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

- une hypocalcémie franche dans les quinze premiers jours de la vie ; elle a été traitée par des perfusions de calcium, et l'alpha -OH -D3.

- un syndrome dysmorphique discret quant à l'aspect de la face et du crane ; il existe un très léger défaut d'ourlet de l'oreille gauche et une syndactylie 2/3 des pieds droit et gauche. Enfin l'implantation des cheveux est anormale, le cri plaintif, et il existe un important retard staturo-pondéral.

Le bilan biologique au quinzième jour de vie montrait un déficit modéré de la population T, 37 % par la méthode des rosettes et 36 % par les OKT 3, avec 16 % d'OKT 4, 4 % d'OKT 8 et moins d'1 % d'OKT 6. Le test de transformation lymphoblastique en présence de mitogènes est normal, et la culture en présence de PWM est négative et donc normale pour l'âge (alors qu'elle est souvent positive dans les syndromes de Di George).

A l'âge de 1 an, elle présente des épisodes neurologiques pouvant correspondre à des équivalents convulsifs, avec révulsion oculaire, pâleur, perte de connaissance d'une durée de une à deux minutes, accompagnées d'hypertonie : l'EEG montre quelques éléments pointus temporaux gauches. Il existe habituellement une grande hypotonie. Le retard staturo-pondéral est important, il est apprécié à -3,5 DS pour le poids (5,8 kg) et à -2,5 DS pour la taille (68 cm). L'auscultation cardio-pulmonaire est très anormale, mais il n'existe pas de

défaillance cardiaque droite, malgré des signes certains de surcharge pulmonaire.

Le nouveau bilan immunologique réalisé à l'âge de quatorze mois montre une aggravation apparente du déficit T, avec des lymphocytes T à 19 % par la méthode des rosettes E, 40 % par la méthode des OKT 3, les OKT 4 et OKT 8 étant à 40 % et 13 % respectivement. Les tests de fonction sont tous normaux (transformation lymphoblastique en présence de mitogènes et de l'antigène tétanique, culture lymphocytaire mixte, index cytotoxique), de même que le dosage pondéral des immunoglobulines et la fonction anticorps, avec toutefois une absence de réponse à l'antigène poliomyélitique.

Le protocole d'immunostimulation est introduit à titre systématique, après 15 jours de traitement, l'état général est bon, il n'y a eu aucun épisode infectieux ; on note une augmentation des dosages pondéraux d'immunoglobulines, le reste du bilan étant inchangé.

Aubout d'un mois de traitement, une infection bronchopulmonaire nécessitera une hospitalisation et un traitement par antibiotiques auquel on ajoutera le BACTRIM à titre prophylactique. Cet épisode sera sans lendemain, et l'état de l'enfant restera stable avec une confirmation du déficit staturo-pondéral.

Le traitement sera interrompu à 9 semaines par manque de produit, et le nouveau bilan ne sera pas sensiblement différent des précédents. Christelle est revue en consultation de cardiologie environ 1 mois après l'arrêt de la THYMULINE : état général satisfaisant dans le contexte, encore qu'elle soit très hypotrophique (-4 DS pour le poids et -2 DS pour la taille), développement psychomoteur meilleur. Il persiste des troubles cardiaques, avec une certaine surcharge ventriculaire gauche qui vont nécessiter une réintervention, et un traitement par la digoxine est prescrit. Situation inchangée au cours des mois suivants où elle sera revue en immunologie. Un examen morphologique et fonctionnel maxillofacial est considéré comme normal à l'âge de 18 mois.

4° - PROTOCOLE DE L'ESSAI

1. PROTOCOLE D'UTILISATION DE LA THYMULINE CHEZ L'HOMME

1.1. Obtention du produit

Le produit est délivré sur ordonnance nominale couvrant tout ou partie du traitement selon le nombre des flacons disponibles. Dans la pratique, appeler le Docteur ANTOINE ou sa collaboratrice Madame FAUCHER (Laboratoires CHOAY, 46 Avenue Théophile Gautier, 75016 PARIS, Tél. 524.46.77.) pour fixer le nombre de flacons à demander sur l'ordonnance et établir les modalités de la livraison du produit. Leur adresser l'ordonnance. Le produit sera envoyé dès la réception de l'ordonnance. En cas d'urgence, la procédure de livraison du produit peut être accélérée.

1.2. Conditions d'administration

Les flacons contiennent 100 µg du produit. Le produit est présenté sous forme lyophilisée et doit être mis en solution en ajoutant 0,5 ml par flacon du solvant approprié fourni avec le produit. Le volume de l'injection doit être compris entre 0,5 et 1 ml.

Le contenu des flacons ouvert doit être utilisé extemporanément et non conservé pour une injection ultérieure. L'ensemble des flacons vides doit être restitué au médecin responsable de l'étude.

Avant usage, il est préférable de conserver les flacons à 4°C, mais les flacons peuvent séjourner quelques heures (voire quelques jours) à la température ambiante sans inconvénient.

La voie d'administration est la voie sous cutanée.

1.3. Doses, durée et fréquence du traitement

Dose : chez l'adulte 2 µg/kg arrondis au multiple supérieur de 50 µg (exemple 150 µg pour un sujet de 65 Kg)
chez l'enfant (jusqu'à 15 ans) 5 µg/kg, également arrondis au multiple supérieur de 50 µg.

Durée et fréquences : tous les jours pendant 15 jours puis 3 fois par semaine pendant deux mois et demi (durée totale : 3 mois).

2. CRITERES D'INCLUSION - CLASSES PARTICULIERES

2.1. CONSENTEMENT DES PARENTS

2.2. LIMITES SELON L'AGE

L'étude est réalisée en milieu pédiatrique. Le protocole comprend des enfants des deux sexes porteurs de déficits immunitaires génétiques ou acquis, dépistés systématiquement dans une famille à risque ou révélés par une complication.

De ce fait, le protocole peut concerner des nourrissons à partir de l'âge de un mois, des enfants d'âge pré-scolaire ou scolaire et de jeunes adultes.

2.3 RECRUTEMENT DES MALADES

Le protocole concerne des malades hospitalisés ou ambulatoires. Toutefois, seront recrutés pour le protocole THYMULINE des malades présentant des signes cliniques de gravité - notamment des infections récidivantes - et un déficit immunitaire documenté.

2.4. CLASSES DE RECRUTEMENT

2.4.1. Ataxie telangiectasie

Le protocole comprendra environ cinq malades porteurs d'un syndrome d'Ataxie Telangiectasie.

critères :
- . antécédents d'infections récidivantes, notamment ORL et bronchopulmonaires,
- . manifestations auto-immunes et néoplasiques
- . déficit cellulaire et/ou déficit en IgA.

2.4.2. Hypogammaglobulinémie à expression variable

Déficit profond en une ou plusieurs classes d'immunoglobulines ou sous classes

critères :
- . infections récidivantes notamment ORL, pulmonaires, digestives,
- . antécédents d'infections virales,
- . contre-indications ou échec des gammaglobulines.

2.4.3. Déficit en IgA

Le protocole comprendra environ cinq malades porteurs d'un déficit en IgA avec signes de gravité.

critères : . déficit total ou hypoIgA profonde (inférieure à 20 % de la normale)
. infections récidivantes notamment ORL
. manifestations allergiques

2.4.4. Di George partiel ou complet

Constitue par nature le recrutement privilégié des traitements par les hormones thymiques.

CRITERES D'EXCLUSION :

1- les affections néoplasiques et les hémopathies malignes sont exclues

2- les états d'immunodéficiences traités selon le protocole sont fréquemment associés à des syndromes auto-immuns. Le traitement sera arrêté s'il apparait une aggravation sur des critères cliniques ou/et biologiques.

3- Le traitement sera maintenu chez les malades présentant des manifestations allergiques en rapport avec le déficit immunitaire, ou associées. Le traitement sera arrêté si ces symptômes sont aggravés ou apparaissent au cours du traitement.

4- Inefficacité. Le traitement sera arrêté après trois mois chez les malades n'ayant eu aucune modification clinique ou biologique.

3. DESCRIPTION CHRONOLOGIQUE DU PROTOCOLE THYMULINE

3.1. BILAN D'ENTREE DANS LE PROTOCOLE

Un bilan biologique est réalisé dans les deux mois précédant l'entrée dans le protocole. Il comprend :

. Immunité humorale

-dosage pondéral des IgG, IgA, IgM, IgD et IgE
-prélèvement de sérum systématique de 2 à 4 ml sur tube sec à conserver à -20°C
-alloagglutinines anti A ou B
-sérologie EBV
-sérologie CMV
-si sujet vacciné, sérologie anti-polio I, II, III et Pertussis.

. Immunité cellulaire

-activité facteur thymique sérique
-intradermo-réaction PHA et candidine
et si sujet vacciné, tuberculine (ou tétanos)
-marqueurs cellulaires
OKT 3, 4, 6, 8
Ig de surfaces.

. Fonctions

-Test de transformation lymphoblastique (TTL)
mitogènes (PHA, PWM, ConA)
antigènes candidine
et si sujet vacciné, tuberculine et tétanos
-culture lymphocytaire mixte (MLR)
-génération de plasmocytes

. Autoimmunité

-Facteurs antinucléaires
-anticorps anti-DNA
-Coombs
-Latex Waaler Rose

. Immunité non spécifique

-CH 50

. Autres examens

-NF Plaquettes VS
-bilan hépatique
-ionogramme sanguin et urinaire, créatininémie
-zincémie
-électrocardiogramme - radio de thorax

3.2. BILAN COMPLEMENTAIRE SELON LE TYPE DE DEFICIT

1- Ataxie Telangiectasie

-caryotype

2- Déficit sélectif en IgA

-sous-classes IgA, IgG
-test d'induction d'interféron immun
-production d'Ig induite par le PWM en présence des sous-populations T 4 et T 8

3- Hypogammaglobulinémie à expression variable

-recherche de population T-suppressive en co-culture PWM

4- Di George

-cytotoxicité à médiation cellulaire

3.3. PROTOCOLE PROPREMENT DIT

- Injections sous-cutanées de 5 µg|kg et par jour (arrondi aux 50 µg supérieurs pendant 15 jours) - Bilan à 15 jours (voir plus loin)

- puis même traitement 3 fois par semaine pendant 10 semaines - Bilan à deux mois et demi (voir plus loin)

- selon les résultats du bilan des 2 mois :

  A) aucun effet : sortie du protocole à 3 mois
  B) effet important, notamment sur les dosages d'immunoglobulines :
     -arrêt du traitement à 2 mois et 15 jours et pendant 2 mois
     -nouveau bilan et reprise éventuelle
  C) effet modéré ou douteux : prolongation pendant deux mois.

3.4. EVALUATION DU TRAITEMENT

1- Evolution sur le plan clinique

- . tolérance - observance
  . hospitalisations
  . épisodes infectieux - fièvres - diarrhées
  . autres, notamment auto-immunité

2- Tous les 15 jours

  . NF plaquettes
  . dosage pondéral des immunoglobulines
  . PS (sera conservé le temps de l'étude)

3- Bilan à J 15

  . OKT 3 SIg
  . TTL PHA
  . pourra être complété en fonction du contexte clinique et des paramètres anormaux au premier bilan.

4- Bilan à J = 3 mois : en gros, même bilan qu'à l'entrée, sauf :

  . Immunité humorale
    sérologies seulement si anormales
  . Immunité cellulaire
  . Fonctions
    notamment sécrétion d'interféron humain à refaire (déficits en IgA) et co-culture PWM dans les hypogamma variables
  . Autoimmunité non spécifique
  . Bilan général de toxicité : indispensable

.III.

ELEMENTS DE COMPARAISON DU TP 5 ET DE LA THYMULINE (FTS) DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS DE L'ENFANT

ELEMENTS DE COMPARAISON DU TP 5 ET DE LA THYMULINE (FTS) DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS DE L'ENFANT

CARACTERES COMMUNS A CES DEUX ESSAIS

Nous avons indiqué précedemment les différences entre les populations de jeunes malades auxquelles ont été administrés le TP 5 et la Thymuline respectivement. Notre premier essai clinique s'est adressé à des malades hospitalisés, généralement plus gravement atteints, et soumis à une polymédication intensive ; 4 d'entre eux , porteurs des déficits les plus sevères, sont décédés. Au contraire, nous avons choisi pour le second, des malades ambulatoires, atteints de déficits chroniques à l'expression pathologique plus discrète, et dont le pronostic à long terme est dans l'ensemble meilleur.

Il reste intéressant de comparer les résultats de traitements par des hormones thymiques dont l'immunopharmacologie est similaire, administrées selon un protocole identique, en bénéficiant de contrôles biologiques réalisés dans le même laboratoire au cours de la même période. Nous avons selectionné pour cette comparaison, les sous-groupes de malades les plus homogènes, qui sont les ataxies-telangiectasies, les syndrômes de Di George, et les déficits dissociés en IgA.

1. RESULTATS

1,1 EFFICACITE CLINIQUE

Le Tableau I résume la pathologie dominante chez les malades appartenant aux 3 types de déficits retenus ci-dessus, en tout 14 malades qui se répartissent en 5 ataxies-telangiectasies (l'une des malades atteinte d'ataxie, BRE.S. a été traitée successivement par TP 5 puis par la Thymuline, après une période de wash out de trois mois) , 3 Di George et 5 déficits dissociés en IgA. Il est évident qu'à terme, le pronostic des deux premières maladies n'est en rien comparable à celui des déficits en IgA qui sont aux confins de la pathologie banale.

.Les malades atteints d'ataxie-telangiectasie présentent des infections broncho-pulmonaires récidivantes, évoluant spontanément vers la dilatation des bronches. Une surveillance étroite des épisodes infectieux et une antibiothérapie adaptée permettent souvent de stabiliser la pathologie broncho-pulmonaire.C'est le cas de malades traités, chez qui l'administration du TP 5 chez 4 d'entre eux et de Thymuline chez 2 autres a correspondu à une amélioration de leur état général. Il n'y a aucune action sur le syndrôme neurologique, qui chez les plus jeunes malades, a plutôt progressé au cours du traitement.On ne peut anticiper ce que serait l'effet à long terme d'un traitement par les hormones thymiques sur l'apparition de maladies auto-immunes et de cancers (dont la fréquence est augmentée chez ces malades).

.Les malades atteints de syndrôme de Di George, et qui ne décédent pas en bas âge des suites de cardiopathies ou d'hypocalcémie, évoluent souvent de façon favorable, malgrè un retard staturo-pondéral important et une susceptibilité aux infections; c'est le cas des deux malades traités par TP 5, alors que la petite malade traitée par la Thymuline présentait un mauvais état broncho-pulmonaire qui ne s'est pas sensiblement amélioré sous Thymuline.

.../...

.En ce qui concerne les déficits en IgA, on peut noter un effet plutôt favorable sur les épisodes infectieux, mais aucun sur les manifestations allergiques, et même recrudescence chez 2 malades. Le seul malade traité par TP 5, HUR.T. verra une amélioration nette -mais non controlable- de son état général.

Bien qu'il puisse s'agir d'un biais de recrutement, on peut dire que sur les 13 cas, 9 au moins ont vu leur état s'améliorer au cours du traitement par l'une ou l'autre des hormones thymiques, et qu'aucun n'a été aggravé. Aucun effet secondaire facheux ne s'est manifesté.

1.2 EFFICACITE BIOLOGIQUE

Les principales observations sont résumées sur le Tableau II. Avec le TP 5 comme avec la Thymuline, les résultats les plus apparents se situent au niveau du lymphocyte T, avec semble-t-il une certaine stimulation des lymphocytes B sans influence sur les taux d'immunoglobulines sériques.

Nous avons repris (fig 1-2-3) dans chaque maladie, les courbes d'évolution de la lymphocytose et du marqueur T3. Dans le groupe des ataxies-telangiectasies, on note au moins à titre de tendance, un effet favorable sur ces deux paramètres. Cet effet semble plus net chez les malades traités par TP 5, chez qui on remarque, ainsi que nous l'avions précédemment indiqué, un fléchissement des courbes après 15 jours de traitement journalier. L'évolution de la population chez les Di George est également favorable au cours du traitement, malgrè la chute impressionnante de la lymphocytose et du marqueur T3 chez AMS.J. à la 3e semaine de traitement par TP 5. Dans le groupe des déficits en IgA enfin , les numérations sont normales, et aucune tendance ne se dégage au cours du traitement.

En ce qui concerne les sous-populations T identifiées par les marqueurs OKT4 et OKT8, elles sont déséquilibrées dans l'ataxie-telangiectasie, mais ce déséquilibre est par excès de $T4^+$ (MEN.J. , BRE.S. , MEF.Z.) ou par excès de $T8^+$ (COU.D. , BRU.P.). Le traitement par le TP 5, et par la Thymuline chez MEF.Z., a pour effet de normaliser au moins partiellement le rapport $T4^+/T8^+$. L'un des Di George, ARN.J. normal au départ, développera au cours du traitement par TP 5 un très grand excès de $T4^+$ qui apparaîtra tardivement. Le Di George traité par la Thymuline corrigera au contraire un excès de $T4^+$. Enfin un déficit en IgA, CUL.S., normalisera au cours du traitement par la Thymuline un excès de $T4^+$.

L'amélioration de la fonction T est manifeste si l'on examine la réponse proliférative aux lectines, résumée pour cette comparaison dans le diagramme (Fig 4). Pour tous les cas étudiés, la réponse aux trois lectines est amplifiée quand elle était nulle ou intermédiaire.

.../...

2. DISCUSSION

Nous avons eu l'occasion d'étudier l'effet de deux hormones thymiques dans le traitement d'états d'immunodéficiences primaires chez l'enfant. Cette simultanéité garantit une homogénéité dans le diagnostic, dans l'équivalence des contrôles biologiques, dans le suivi et l'environnement médical. Cette situation constitue un avantage par rapport aux résultats publiés au cours des dernières années, et que nous avons résumés dans le chapitre introductif de ce travail (p 1 et 2). Les résultats que nous avons présentés sont dans l'ensemble très comparables à ceux de nos prédecesseurs : sur le plan clinique, nous n'avons pas enregistré de résultat spectaculaire, et, sans mettre en doute la qualité des observations publiées, leurs conclusions sont à considérer avec le même sens critique que les nôtres. Un éditorial recent de LANCET (Which thymic Hormone? 11 JUIN 1983, page 1309) reflète bien les incertitudes et les espoirs suscités par les hormones thymiques. L'éditorialiste souligne l'absence d'essais contrôlés qui diminue l'intérêt des succès cliniques rapportés. Certains auteurs utilisent des préparations et l'activité mesurée est la résultante des activités de différentes hormones thymiques qui pourraient être antagoniques. Si nous échappons à cette critique, nous n'évitons pas celle de la polymédication qui est nécessaire dans le contexte clinique, mais nuit à la clarté du propos. Nous avons cité plus haut l'effet immunomodulateur de certains antibiotiques, des corticoïdes et des gammaglobulines.

Sur le plan biologique, nous confirmons en clinique un effet stimulant de la fonction T, qui ne fait que conforter les nombreux résultats obtenus en pharmacologie animale. L'effet variable selon les malades, sur les sous-populations $T4^+$ et $T8^+$ peut s'interpréter comme un exemple d'effet biphasique d'immunomodulateurs (M.DAVIES, Phase variations in the modulation of the immune response, Immunology Today, 1983, 4 N°4 page 103). De même la tendance au fléchissement de l'immunité cellulaire après 15 jours de traitement continu pourrait être dûe au même phénomème. Enfin, une certaine similitude entre les effets du TP 5 et de la Thymuline apparaît quand on s'adresse à des malades porteurs du même type de déficit.

TABLEAUX

TABLEAU I : Comparaison du TP 5 et de la thymuline- Efficacité biologique

Ataxie telangiectasie

MEN.J.	11 ans	9 sem. TP 5	dfc IgG4, hyper IgM, déficit T, absence T 8	Amélioration fonction T
BRE.S. 1	8 ans	18 sem. TP 5	dfc IgA, IgG4, Hyper IgM,IgG déficit T, lymphopénie	Faible réponse T
COU.D.	3 ans ½	25 sem. TP 5	dfc en IgA, déficit T modéré	Augmentation sensible des T
BRU.P.	7 ans ½	15 sem. TP 5	dfc IgA, IgG2, IgG4, population T normale	Lymphopoièse, amélioration fonction T
MEF.Z.	5 ans	14 sem. Thym.	dfc IgA, IgG2, IgG4, hyper IgM, dfc population T	seul effet et augmentation relative T 8
BRE.S. 2	8 ans	12 sem. Thym.	dfc IgG, IgG4, Hyper IgM, Lymphopénie, dfc T	Petite augmentation des B

Di George

ARN.J.	6 sem.	30 sem. TP 5	dfc T modéré av hyperlymphocytose, pres T 6	Augmentation T, disp T 6
AMS.J.	6 sem.	25 sem. TP 5	dfc T modéré av lymphocytose, pres T 6	chute des T puis normalisation
DUR.C.	14 mois	9 sem. Thym.	dfc T modéré av Hyperlymphocytose	Normalisation T4/T8, petite augmentation B

Déficit dissocié en IgA

HUR.T.	4 ans	12 sem. TP 5	dfc IgA av Hyper IgE, Im. cellulaire normale	apparition d'un faible taux d'IgA
VAZ.F.	5 ans ½	12 sem. Thym.	dfc complet IgA av Hyper IgE, Im. cell. normale	Augmentation des B
DEL.T.	5 ans ½	12 sem. Thym.	dfc IgA partiel, Hyper IgE, Im. cell. normale	Aucun effet sur les Ig, petite augmentation des B
VAN.V.	13 ans	12 sem. Thym.	dfc IgA, Hyper IgE, Im. cellulaire normale	Aucun effet sur les Ig, augmentation des B
CUL.S.	12 ans	10 sem. Thym.	dfc IgA, isolé, populations T lim. inf.	Aucun effet sur les Ig, normalisation T

Tableau II : Comparaison du TP 5 et de la Thymuline - efficacité clinique

Ataxie telangiectasie

MEN.F.	11 ans	9 sem. TP 5	broncho-pulm. DDB	Amélioration sous traitement ; rechute 3 mois après
BRE.S. 1	8 ans	18 sem. TP 5	ORL et Br pulm. stable	Bon état général sous traitement ; infection ORL après l'arrêt
COUD.D.	3 ans ½	25 sem. TP 5	Bronchites DDB, ORL	Amélioration pendant les 3 premiers mois, puis rechute ORL, diarrhées
BRU.P.	7 ans ½	15 sem. TP 5	ORL	Bon état général sous traitement
MEF.Z.	5 ans	14 sem. Thym.	broncho-pulm.	Amélioration, après un mois de traitement
BRE.S. 2*	8 ans	12 sem. Thym.	ORL et br.pulm. stable	Bon état général sous traitement

* Malade traitée successivement par TP 5 puis par la Thymuline

Di George

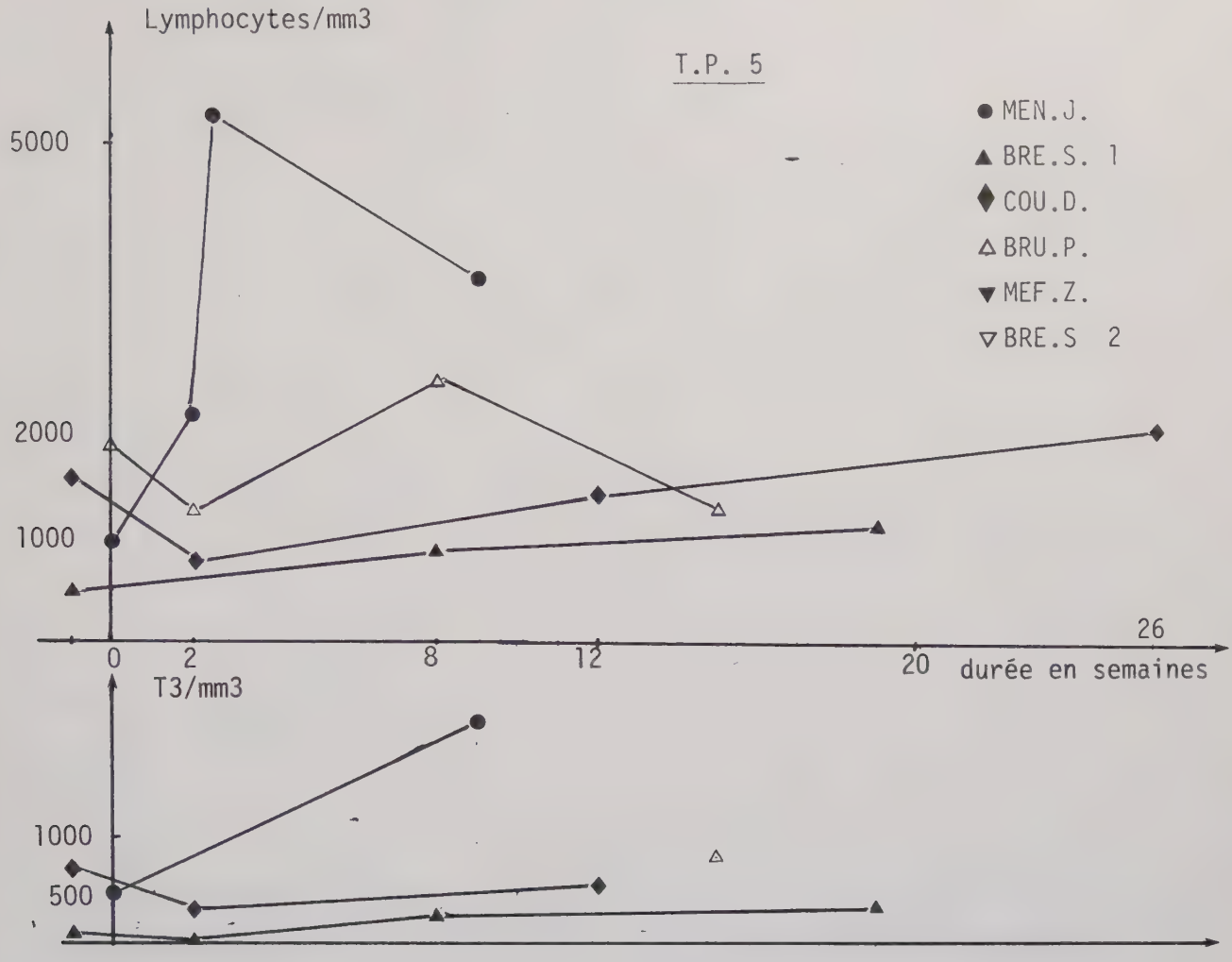
ARN.J.	6 sem.	30 sem. TP 5	Bon état général	Evolution favorable sous traitement
AMS.J.	6 sem.	26 sem. TP 5	Cardio-respiratoire	Evolution favorable sous traitement
DUR.C.	14 mois	9 sem.Thym.	Broncho-pulmonaire	Episode infection broncho-pulm. sous traitement

Déficit dissocié en IgA

HUR.T.	4 ans	12 sem. TP 5	asthme, bronchite	Amélioration après la 1ère quinzaine de traitement
VAZ.F.	5 ans ½	12 sem. Thym.	bronchites spastiques	Amélioration dans l'ensemble, malgré un épisode en cours traitement
DEL.T.	5 ans ½	12 sem. Thym.	asthme, eczéma	Rougeole et poussée d'eczéma sous traitement
VAN.V.	13 ans	12 sem. Thym.	rhinites, asthme	Aucune amélioration
CUL.S.	13 ans	10 sem. Thym.	ORL, angines	Bon état clinique, malgré une angine sous traitement

FIGURES

FIG. 1 : Evolution de la lymphocytose et du taux de lymphocytes T
Au cours du traitement - Ataxie-Telangiectasie



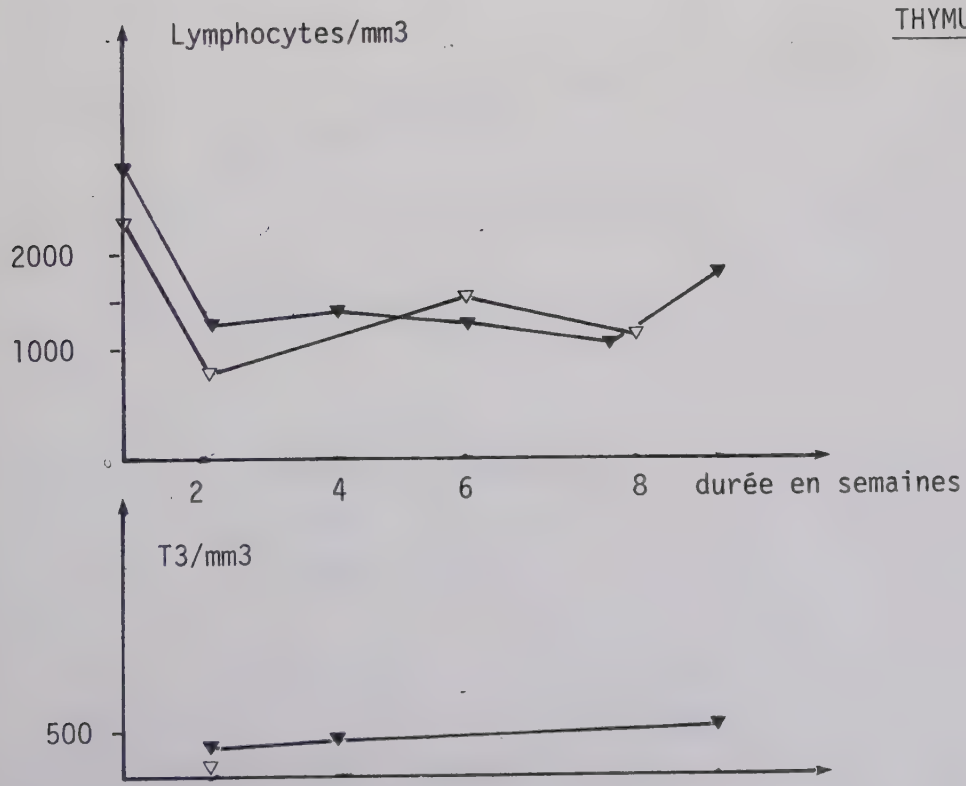
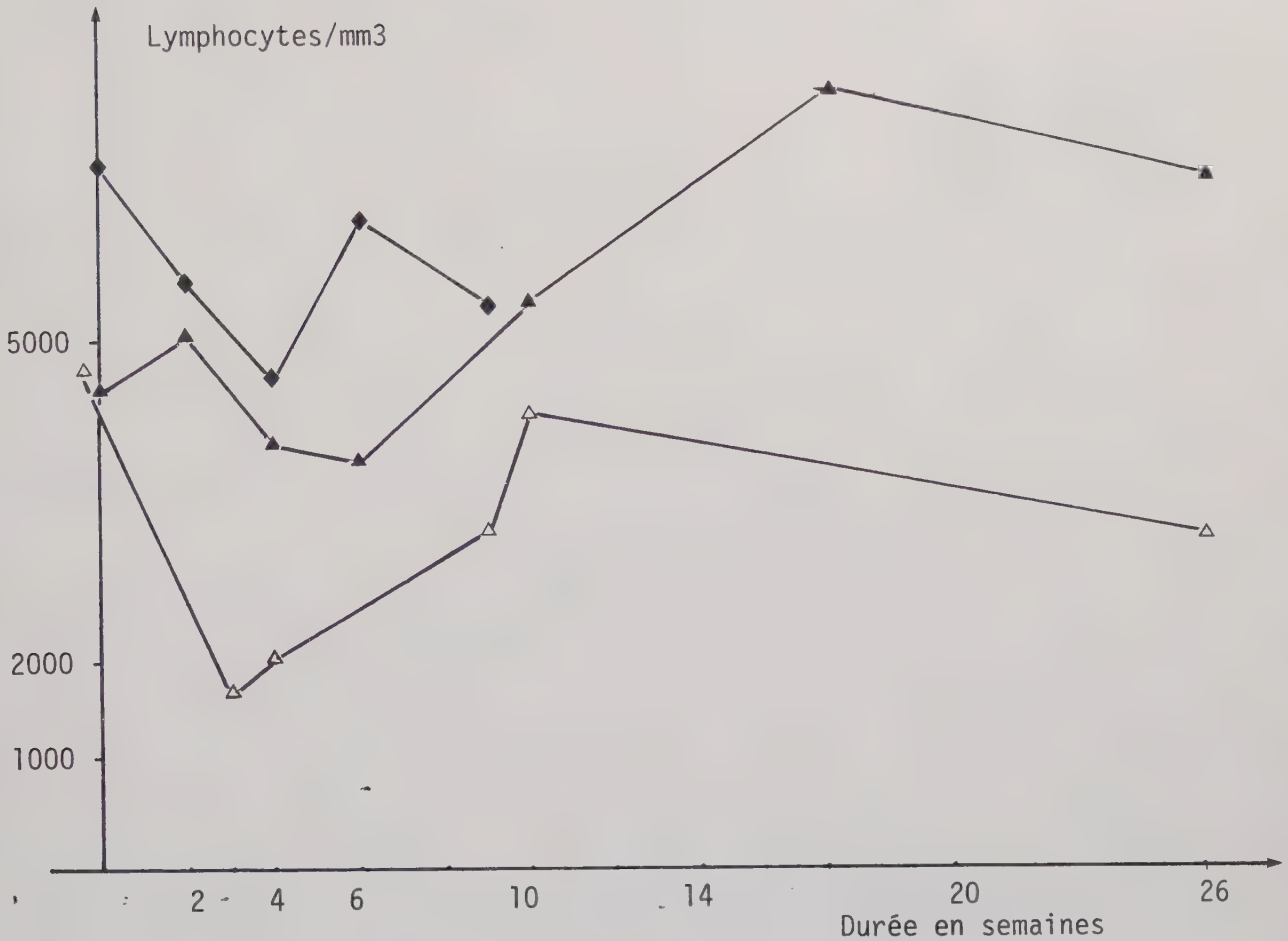
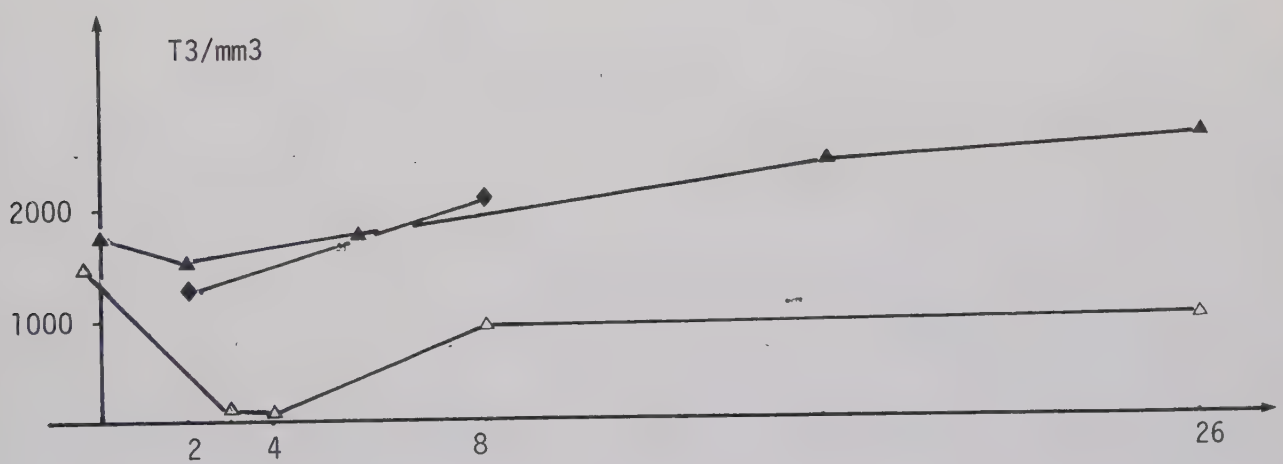


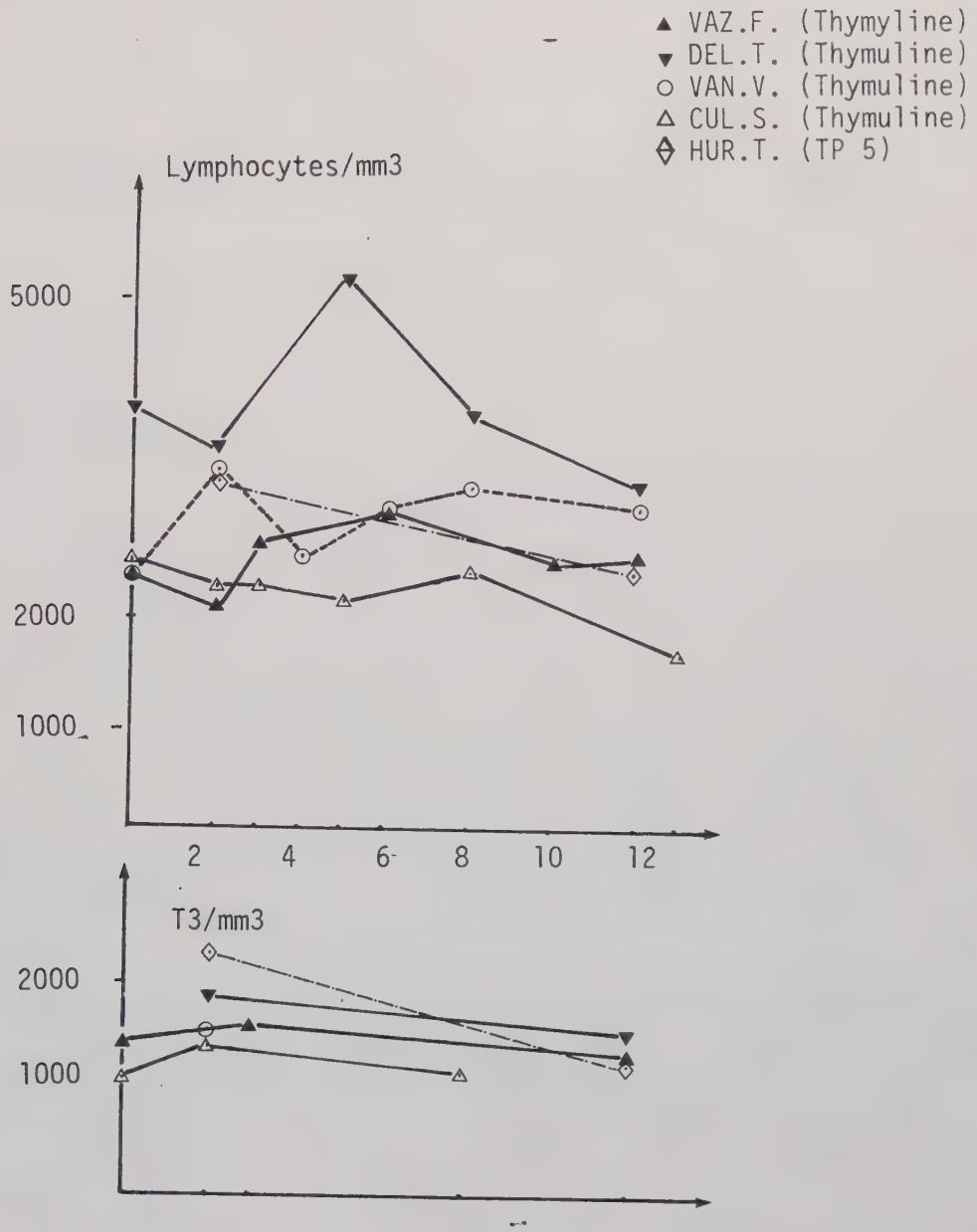
FIG.2 : Evolution de la lymphocytose et du taux de lymphocytes T
Au cours du traitement -Di-George



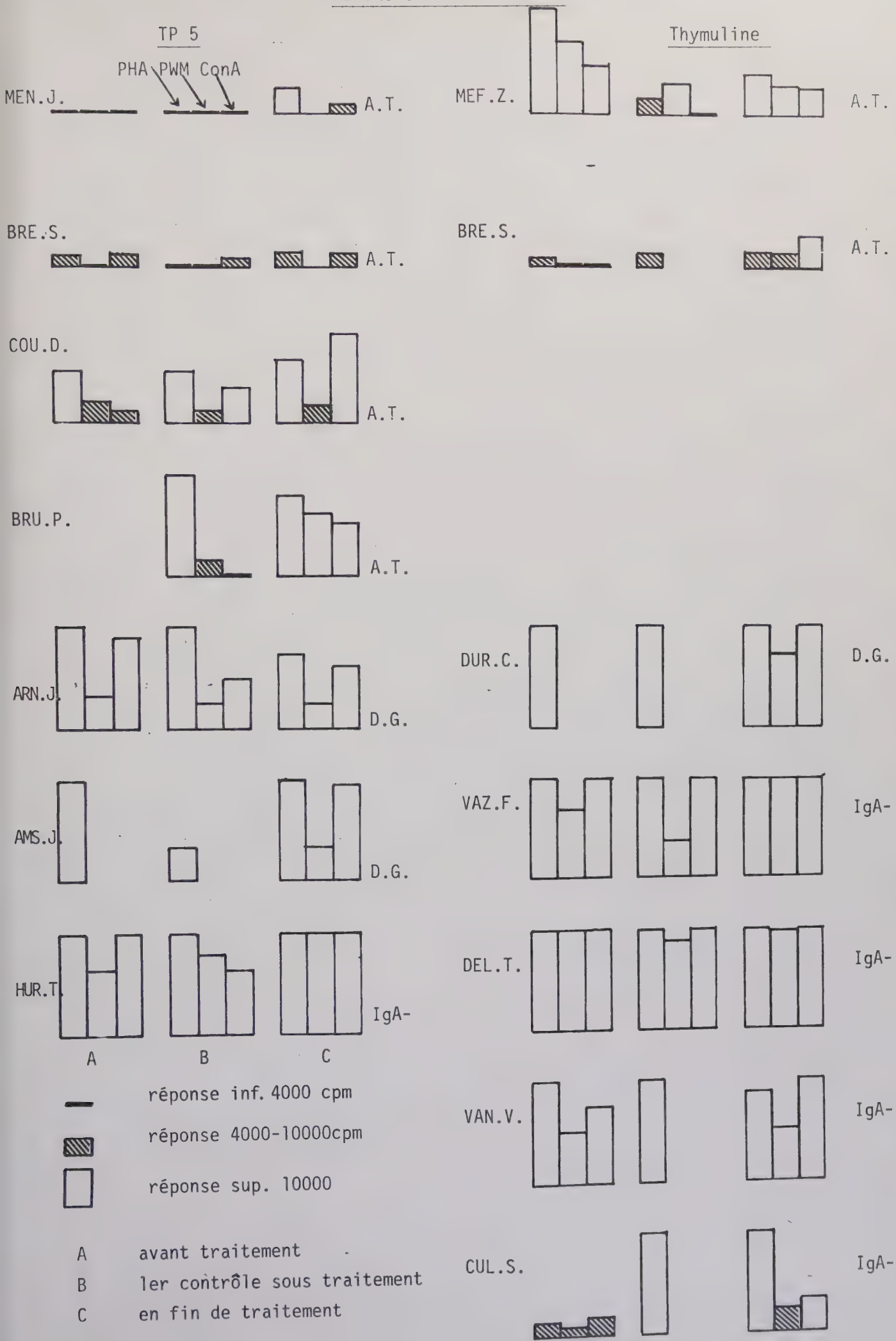


♦ DUR.C. (Thymuline)
▲ ARN.J. (TP 5)
△ AMS.J. (TP 5)

FIG 3 - Evolution de la lymphocytose et du taux de lymphocytes T au cours du traitement - Déficit en IgA



REPONSES PROLIFERATIVES



CONCLUSIONS

UNIVERSITE DE DIJON

THESE SOUTENUE PAR MR CHAZAN Jean-Bernard

C O N C L U S I O N S

Nous avons rapporté des résultats de deux essais cliniques de traitement éthiopathogénique des immunodéficiences primaires de l'enfant :

- le TP 5 (THYMOPENTIN) des Laboratoires CILAG-CHIMIE A été administré à 13 malades hospitalisés dans l'Unité d'Immunologie et d'Hématologie pédiatrique de l'Hôpital des Enfants Malades entre le 1er Janvier 1981 et le 1er Septembre 1982

- la Thymuline (FTS-Zinc) des Laboratoires CHOAY a été administrée à 8 malades ambulatoires de la consultation d'Immunologie entre le 29 mars 1981 et le 1er Septembre 1982. Cet essai est actuellement complété par l'addition de nouveaux cas d'ataxie-telangiectasie et de syndrômes de Di George.

La bonne tolérance et l'absence d'effets secondaires du TP 5 et de la Thymuline ressortent de cette étude. En termes d'efficacité clinique, si certains de nos malades ont vu leur état s'améliorer sous traitement, nous n'avons pas pu l'imputer de façon certaine à la thérapeutique.

Nous avons constaté une absence d'activité de l'un et l'autre produit sur les taux sériques d'immunoglobulines, notamment dans le déficit dissocié en IgA, et concluons donc à l'absence de généralité des résultats antérieurement acquis par Bordigoni et Coll.

Dans les déficits de la fonction T, représentés notamment par les ataxies-telangiectasies et les syndrômes de Di George, nous concluons à un effet favorable sur la lymphopoièse et sur la normalisation de la population T, et à l'amélioration de la réponse proliférative aux lectines. Ces effets sont partagés par le TP 5 et la Thymuline.

Nos résultats ne permettent pas à eux seuls de donner, ni au TP 5, ni à la Thymuline, le statut de médicament utile dans l'indication des immunodéficiences primaires de l'enfant. Ils sont suffisamment encourageants pour inciter à poursuivre l'évaluation du TP 5 et de la Thymuline, sous conditions :

../..

- d'élargir le recrutement de ces essais, en choisissant de préférence des immunodéficiences chroniques, dont les caractères biocliniques soient bien établis. Ainsi nous souscrivons tout à fait au recrutement de nouveaux cas de maladies de Di George et d'ataxie-telangiectasie.

- de ne plus recruter de malades atteints de déficit dissocié en IgA sans déficit T associé, puisque la reconstitution d'un taux normal d'IgA a été entre nos mains un échec, et que de manière générale les immunoglobulines paraissent totalement insensibles à l'une ou l'autre de ces hormones thymiques.

- de s'orienter vers une méthodologie contrôlée, éthiquement et économiquement plus satisfaisante.

Ces conditions étant réunies, la voie sera tracée qui, de la tentative thérapeutique au sein d'une petite population de malades, peut aboutir à la mise à disposition d'un médicament.

Ce chemin sera long et difficile quand bien même le rapport bénéfice/risque serait positif à chacune des étapes du développement du produit. Les hormones thymiques, type le plus parfait des médicaments immunomodulateurs, bénéficient d'un préjugé favorable ; il est urgent que des résultats cliniques contrôlés viennent confirmer une efficacité biologique certaine, mais insuffisante pour emporter l'adhésion. Il est certes important de ne pas nuire, mais dans les maladies que nous avons évoquées, les risques encourus incitent à l'action. Quand la démonstration d'un bénéfice réel, même modeste, du traitement sera apportée, le TP 5 ou la Thymuline auront leur place dans le traitement des déficits immunitaires. Ainsi, le statut de médicament utile s'acquiert-il quand la prescription résulte d'un choix pour une maladie donnée et un malade précis, et quitte le champ du discours scientifique et de la logique formelle.

Le Président de la Thèse,

VU et permis d'imprimer
Dijon, le 26 septembre 1983
Le Doyen,

J.P. DIDIER

- TITRE DE LA THESE :

TRAITEMENT DES DEFICITS IMMUNITAIRES PAR LES HORMONES THYMIQUES

Essai clinique du TP 5 et de la thymuline dans les immuno-déficiences de l'enfant.

- AUTEUR :

Jean-Bernard CHAZAN

- RESUME :

Deux essais thérapeutiques ouverts ont été réalisés, l'un du TP 5 (THYMOPOIETIN PENTAPEPTIDE, l'autre de la THYMULINE (FACTEUR THYMIQUE SERIQUE) chez des enfants porteurs de déficits immunitaires.

Treize enfants porteurs de déficits immunitaires primaires graves ont été traités de un à six mois par le TP 5, dans l'espoir de leur conférer une meilleure résistance à l'infection. La bonne tolérance et l'absence d'effets secondaires indésirables ressortent de cette étude. En terme d'efficacité clinique, si l'état de certains de nos malades a pu être amélioré, nous ne pouvons l'imputer au traitement de façon certaine. Nous constatons une évolution favorable sous traitement des sous-populations lymphocytaires dans quatre cas d'ataxie telangiectasie et dans un cas de syndrome de Di George, alors que chez les autres malades, les réponses sont loin d'être univoques.

Huit malades atteints de dysgammaglobulinémies et notamment de déficit en IgA ont été traités trois mois par la THYMULINE. Le traitement n'a pas permis la correction du déficit isolé en IgA, et nous concluons donc à l'absence de généralité des résultats antérieurement acquis. En revanche, une amélioration de la fonction lymphocytaire est observée sur l'ensemble des cas et nous proposons d'élargir le recrutement à de nouveaux déficits de l'immunité cellulaire.

- MOTS CLES :

HORMONE (S) THYMIQUES (S) - THYMUS, FACTEUR SERIQUE - THYMOPOIETINE, PEPTIDE - IMMUNITE, IMMUNO-GLOBULINES, DEFICIT HEREDITAIRE - ATAXIE TELANGIECTASIE - DI GEORGE (SYNDROME DE) - IMMUNOGLOBULINE A, DEFICIT ISOLE - TRAITEMENT.